



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİROİDEKTOMİ YAPILAN GRAVES HASTALARINDA
TİROİD KANSER GÖRÜLME SIKLIĞI VE KANSER
RİSKİYLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİROİDEKTOMİ YAPILAN GRAVES HASTALARINDA
TİROİD KANSER GÖRÜLME SIKLIĞI VE KANSER
RİSKİYLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bekir UÇAN**

ANKARA/2023

TEŐEKKÖR

Tezimin planlanmasından başlayarak tez yazma sürecimin her aşamasında tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Bekir UÇAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Dr.Tuğba KURT

Ankara, 2023



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GRAVES HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Etiyoloji.....	2
2.1.2. Patofizyolojisi.....	3
2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular.....	3
2.1.4. Laboratuvar	4
2.1.5. Tanı.....	4
2.1.6. Tedavi.....	5
2.1.7.1. Medikal tedavi.....	6
2.1.7.2. Radyoiod tedavi (RAİ).....	7
2.1.7.3. Cerrahi tedavi	7
2.2. TİROİD KANSERLERİ.....	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Risk Faktörleri.....	9
2.2.3. Patogenez	9
2.2.4. Tanı.....	9
2.2.4.1. Anamnez ve klinik bulgular	9
2.2.4.2. Laboratuvar	10
2.2.4.3. Tiroid Ultrasonografisi.....	10
2.2.4.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	14
2.2.4.5. Tiroid sintigrafisi.....	17
2.2.5. Tedavi.....	17

2.2.6. Diferansiye Tiroid Kanseri.....	17
2.2.6.1. Papiller tiroid kanseri.....	18
2.2.6.2. Folliküler tiroid kanseri	20
2.2.6.3. Hurtle hücreli tiroid kanseri	21
2.2.6.4. DTK prognostik faktörler.....	21
2.2.7. Medüller Tiroid Kanseri.....	22
2.2.7.1. Medüller tiroid kanserinde tedavi	23
2.2.8. Graves Hastalığı Tiroid Kanseri İlişkisi.....	23
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. HASTA SEÇİMİ	26
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN KRİTERLERİ.....	26
3.3. ÇALIŞMADA DIŞLANAN HASTALARIN KRİTERLERİ	26
3.4. DEĞERLENDİRME SIRASINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL TETKİKLER VE DİĞER PARAMETRELER.....	26
3.5. VERİLERİN ANALİZİ.....	28
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8. EKLER.....	58
Ek-1: ETİK KURUL ONAYI	58

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACR-TI-RADS	: Amerikan Radyoloji Koleji-Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
Anti-TG	: Anti-tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Anti-tiroidperoksidaz antikoru
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği
ATA/AACE	: American Thyroid Association/ American Association of Clinical Endocrinology
ATİ	: Antitiroid ilaç
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4
DM	: Diabetes Mellitus
DTK	: Differansiye tiroid kanseri
FM	: Fizik muayene
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
GH	: Graves Hastalığı
GO	: Graves Orbitopatisi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IU	: İnternasyonel Ünite
I-131	: İyot 131
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: ¹⁸ F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
PTK	: Papiller tiroid kanseri
PTU	: Propiltiourasil
RAİ	: Radyoaktif iyot
ST3	: Serbest triiyodotironin
ST4	: Serbest tetraiyodotironin

T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
Tg	: Tiroglobulin
Th1	: Yardımcı T hücre 1
TSH	: Tiroid stimülan hormon
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TTx	: Total tiroidektomi
USG	: Ultrasonografi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	EU-TIRADS Sınıflaması ve malignite riski	12
Tablo 2.	ACR-TI-RADS sınıflaması.....	13
Tablo 3.	Tiroid nodülleri için USG bulguları, malignite risk yüzdesi ve ince iğne aspirasyon kılavuzu	15
Tablo 4.	Sitopatolojik Tanıya göre Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri.....	16
Tablo 5.	İlk Sitopatolojik Raporu benign olarak değerlendirilen nodüllerin takip önerisi.....	16
Tablo 6.	Hastaların temel klinik özellikleri.....	29
Tablo 7.	Hastaların tanı sırasında laboratuvar özellikleri	30
Tablo 8.	Başlangıç ultrason özellikleri.....	31
Tablo 9.	Tiroid kanseri saptanan olguların patoloji özelliklerinin özeti	32
Tablo 10.	Opere olan Graves hastalarında malignite gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörlerin univariate logistic regresyon analiz ile değerlendirilmesi	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Patoloji sonuçları..... 33
- Şekil 2.** Patoloji sonucuna göre tiroid kanseri histolojik alt tipi dağılımı 33



ÖZET

Tuğba Kurt, TİROİDEKTOMİ YAPILAN GRAVES HASTALARINDA TİROİD KANSER GÖRÜLME SIKLIĞI VE KANSER RİSKİYLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023

Amaç: Graves hastalığı (GH) hipertiroidinin en sık sebebidir. Tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne karşı oluşan antikorların (TSH-R) neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Endokrin kanserler arasında en sık görülen tiroid kanseridir. Graves hastalığı ile tiroid kanseri arasındaki ilişki olup olmaması ve risk faktörleri halen tartışılmaktadır. Çalışmamızda Graves hastalığı tanısı alarak tedavi seçeneklerinden tiroidektomi gerekli olan hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı, tiroid kanseri histolojik alt tipi, laboratuvar, ultrasonografi, sintigrafi bulguları ve demografik özellikler arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2015-2022 tarihleri arasında SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Graves hastalığı nedeniyle takip edilirken total tiroidektomi yapılan hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, biyokimyasal sonuçları (TSH, sT4, sT3, TRAb vb), tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), ameliyat ve patoloji raporları, veri tabanından retrospektif olarak incelenecektir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen Graves hastalığı nedeniyle opere edilmiş 114 hastanın yaş ortalaması $39,9 \pm 11,3$ ve %34,2'si erkektir. Katılımcıların %85,1'inde eşlik eden kronik hastalık yoktu. Tanı sırasında en sık olarak rapor edilen şikayet %33,3 oranı ile çarpıntıdır. Tanı sırasında median TSH değeri 0,003, ortalama sT4 ve sT3 düzeyleri sırası ile $2,89 \pm 1,56$ pmol/L ve $10,10 \pm 6,68$ pmol/L olarak tespit edilmiş olup tüm değerler klinik tirotoksikoz ile uyumluydu. TSH reseptör antikoru $25,1 \pm 27,4$ IU/L olarak saptanmıştır. Hastaların en az 73'ünde (%64,0) tiroidde en az bir adet nodül saptanmıştır. Olguların %35,1'i (n=40) malign olarak saptanmış olup malign çıkan olguların histolojik olarak %95'i (n=38) papiller tiroid kanseri, kalan %5'i (n=2) folliküler tiroid kanseri olarak tespit edilmiştir.

Opere olan Graves hastalarında malignite gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörlerden >65 yaş üzerinde olmanın tiroid kanseri gelişimi üzerinde etkisi anlamlı düzeyde saptandı.

Sonuç: Graves hastalığında tiroid kanser riski mevcut olup nodüler Graves hastalığında bu risk daha fazla artmaktadır. GH’da 65 yaş üstü olmak tiroid kanseri ile ilişkili olup bunun dışında kalan diğer parametrelerle tiroid kanser riski arasında ilişki saptanmamıştır.

Graves hastalığı nedeniyle takip edilen ve nodül saptanan hastaların yakın takip edilmesi gerekli durumlarda sitolojik incelemesinin yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, Tiroid Kanseri, Tiroid nodülü

ABSTRACT

Tuğba Kurt, EVALUATION OF THE FREQUENCY OF THYROID CANCER IN GRAVES PATIENTS WITH THYROIDECTOMY AND THE PARAMETERS RELATED TO CANCER RISK, Ankara Etlik City Hospital, Internal Medicine Clinic, Specialization Thesis, Ankara, 2023

Objective: Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism. It is an autoimmune disease caused by antibodies against the thyroid stimulating hormone (TSH) receptor (TSH-R). Thyroid cancer is the most common endocrine cancer. Whether there is a relationship between Graves' disease and thyroid cancer is still debated. In our study, we aimed to investigate the thyroid cancer incidence, thyroid cancer histological subtype, laboratory, ultrasonography, scintigraphy findings and demographic characteristics in patients who underwent thyroidectomy for Graves' disease.

Materials and Methods: Demographic data, concomitant diseases, biochemical results (TSH, fT4, fT3, TRAb etc.), thyroid ultrasonography, thyroid scintigraphy, thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB), surgery and pathology reports of patients who underwent total thyroidectomy due to Graves' disease in SBU Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic between 2015-2022 were retrospectively evaluated from the database.

Results: One hundred and fourteen patients who were operated for Graves' disease included in the study (mean age: 39.9 ± 11.3 years and 34.2% were male). At the time of diagnosis, the median TSH value was 0.003, mean fT4 and fT3 levels were 2.89 ± 1.56 pmol/L and 10.10 ± 6.68 pmol/L, respectively. Mean TSH receptor antibody levels was 25.1 ± 27.4 IU/L at baseline. At least one nodule in the thyroid was detected in the 73 (64.0%) patients. Thyroid malignancy was diagnosed in 40 (35.1%) patients. Histologically, 38 (95%) of the malignant cases were papillary thyroid cancer and the remaining 2 (5%) patients had follicular thyroid cancer. The only risk factor associated with development of thyroid cancer was being older than 65 years of age.

Conclusion: Thyroid cancer risk is increased in patients with Graves' disease, especially those with concomitant nodular disease. Being older than 65 years of age is associated with increased cancer risk.

Keywords: Graves' disease, Thyroid Cancer, Thyroid nodule



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı (GH), hipertiroidinin en sık sebebidir (1). Hipertiroidi, oftalmopati, dermopati akropati ile seyreder. İnsidansı 100000 kişide 20-50 vakadır. Kadınlarda %3, erkeklerde %0,5 görülür (2). En sık 30 ile 60 yaş arası kadınlarda görülür (3).

Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rolü vardır (4). TSH Reseptörüne (TSH-R) karşı gelişen antikorların TSH benzeri etki göstermesi sonucunda tiroid hormon üretimi ve folliküler hücre hiperplazisi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (5-6). Tiroid kanseri gelişim mekanizmaları halen araştırılmakta olup kronik inflamasyonun tümörojenik sürece katkıda bulunabileceği hipotezi neoplastik dokularda lökositlerin gözlenmesinden itibaren bilinmektedir. Kronik enfeksiyonların, otoimmün hastalıkların ve kalıcı inflamasyonun kanser gelişimine %20 katkısının olabileceği tahmin edilmektedir (7). Graves hastalığında, artmış olan anti-tiroid stimüle edici hormon reseptör antikorlarının (TRAb) tiotropin reseptörüne bağlanması sonucunda aktive olan yolaklar yer almakta olup; bu antikorlar tiroid bezinin hipertrofisine ve tirotoksikoza neden olmanın yanı sıra, insülin benzeri büyüme faktör yollarını, invazyonu ve anjiyogenezi de teşvik edebilir (8-9). Bu nedenle TSH-R'nin tiroid kanseri için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (10-11). Endokrin tümörler arasında tiroid kanserleri en yüksek insidansa sahip olup dünyada en sık teşhis edilen dokuzuncu kanserdir (8). Graves hastalığı ile tiroid kanseri ilişkisinin araştıran bir çalışmada 10 kat artış saptanmıştır (4). Graves hastalığı'nda antitiroid ilaç veya radyonüklid tedavilere yanıtızsızlık, oftalmopatinin gerilememesi, bası semptomları oluşması, malignite bulguları gelişmesi cerrahi tedaviyi ön plana getirir. Cerrahi tedavi, hastalığın tedavisini sağlamakla birlikte insidental kanserlerin saptanmasını da sağlar (12-13).

Bu bilgiler doğrultusunda araştırmamızda, Graves hastalığı nedeniyle total tiroidektomi yapılmış hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı, histolojik, laboratuvar, ultrasonografi, sintigrafi bulguları ve hastaların demografik özellikleri ile birlikte değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı (GH) tiroid bezinin hiperfonksiyonu ile ilişkili hipertiroidinin en sık (%70-80) sebebidir. TSH reseptörüne karşı gelişen antikorların TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hormon sentezinin artmasına yol açan otoimmün bir hastalıktır (6,14). Öncelikle tiroid bezi olmak üzere birçok organı etkilemektedir (7,12,15). Dünya genelinde iyot eksikliği görülmeyen bölgelerde Graves hastalığının prevalansı %0,2 ile %1,3 arasında değişmektedir. Kadınların yaklaşık %3'ünde ve erkeklerin %0,5'inde yaşamları boyunca GH gelişir. Kadın erkek oranı 8/1 dir (14-16). Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık görülme yaş aralığı 30 ile 60 yaş arasındır. Graves hastalığı sıklıkla tirotoksikoz, diffüz guatr, infiltratif orbitopati ve dermatopati ile karakterizedir (17).

2.1.1. Etiyoloji

Graves hastalığının nedeni halen araştırılmakla birlikte genetik olarak yatkın bireylerde endojen ve çevresel etkenlerle ortaya çıkmaktadır. Çevresel etkenler arasında ise yüksek iyot maruziyeti, ilaçlar (amiodaron, lityum, interferon (IFN) gama), enfeksiyonlar (yersinia enterocolitica, retrovirüsler), sigara (18) postpartum dönem ve stres yer almaktadır. Antiretroviral tedavilerden sonra da görülebilmektedir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde tiroid hastalıkları sıklıkla otoimmünite ile ilişkilidir. Graves hastalığının etyolojisinde diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi genetik yatkınlık ön plandadır. Bu sebeple ailesinde Graves hastalığı bulunanlarda, tek yumurta ikizlerinde daha sık görülür (12,14). Yapılan genetik analizlerde tirotropin reseptörü, tiroglobulin, HLA-DR β -Arg74, sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4), CD25 ve CD40'ı kodlayan genleri içerir (1, 19).

Graves hastalığında bulunan genlerin bir kısmı tip 1 DM, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıkların genleri ile benzerdir (19).

2.1.2. Patofizyolojisi

Patogenezin merkezindeki olay tiroid folikül hücresinde TSH'a karşı gelişen otoreaktif TSH reseptör uyarıcı antikorlar (TSAb) tarafından TSH reseptörünün (TSH-R) düzensiz ve sürekli stimülasyonudur (14-20). TSH reseptörüne benzer şekilde TSAb ilk olarak TSH-R'nün amino terminal bölgesine bağlanır ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) sinyal yolunu aktive ederek tiroid hormon üretimine ve tiroisitlerin proliferasyonuna neden olur. Tiroid bezini infiltre eden lenfositlerden B hücre klonları anti TSH-R (TRAb) antikorları üretir (1,17). Bu antikorlar hipotalamik-hipofiz eksenini tarafından kontrol edilmeden tiroid hormonu üretimini uyarırlar ve etkilerine göre 3 çeşittir; tiroid uyarıcı antikorlar (TSAb), tiroid bloke edici antikorlar (TBAb), nötr antikorlar. TSAb, hipertiroidizmle ilişkili olan antikor iken, TRAb antikorları Graves hastalığı'nın patogenezinde ve tiroid bezi dışındaki belirtiler ve nüks ile ilişkilidir. TSAb, TSH'nin TSH-R'ye bağlanarak, tiroid proliferasyonunu, tiroid büyümesini ve tiroid hormonlarının (T4 ve T3) salgılanmasına yol açar. Bu antikorların beraberinde Tirotropin reseptör antikorlarının yanı sıra, Graves hastalığı olan hastalarda tiroglobulin ve tiroperoksidaza yönelik antikorlar sıklıkla saptanır (1,17,21).

2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Belirtiler, hipertiroidizmin ciddiyetine ve süresine bağlı olduğu kadar hastanın yaşına da bağlıdır. Spontan remisyon, az sayıda vakada görülür (1). Graves Hastalığında ani başlangıçlı hipertiroidizmle birlikte, Graves orbitopatisi (GO), tiroid dermopatisi (pretibial miksödem) ve akropati olmak üzere ekstratiroidal belirtiler de görülebilir. Etiyolojisinden bağımsız olarak, artmış tiroid hormonu tüm doku ve organları etkiler. Tirotoksikozun en sık belirtileri çarpıntı, kilo kaybı, sinirlilik, halsizlik, terleme, sıcağa karşı intolerans, iştah artışı, göz belirtileri, kas güçsüzlüğü, adet düzensizliği, diyare ve uykusuzluktur. Klinik bulgular taşikardi, sıcak nemli cilt, mental durum değişikliği, göz kapağı retraksiyonu, hiperrefleksi, proksimal miyopati, istirahat tremoru, diffüz büyümüş guatr'dır. Diffüz büyümüş guatr 60 yaş altında daha sık görülür. Yaşlı hastalarda yorgunluk, kilo kaybı ve yeni başlayan atrial fibrilasyon (%10) gibi spesifik olmayan bulgularla kendini gösterebilir. Bu

duruma Apatetik tirotoksikoz denilmektedir. İyot eksikliği görülen bölgelerde Graves hastalığında difüz guatra ek olarak nodüler guatr da görülebilir (6,12,22).

Graves orbitopatisi, Graves hastalığının tiroid dışı en sık belirtisi olup retroorbital dokuların otoimmün bir bozukluğudur. Egzoftalmi, ekstraoküler kas disfonksiyonu, göz kapağı retraksiyonu GO'nun en yaygın belirtileridir. İntertisyel ödem, periorbital ödem propitoz, diplopi ve nadiren optik siniri hasrına bağlı görme kaybı da görülebilir. Orbitopati görülme sıklığı %40'dır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür sırayla 100.000'de ~16, 100.000'de 2,9'dur. Klinik olarak göz tutulumu belirgin olmayan hastalarda da %70 oranında radyografik olarak göz tutulumu saptanabilir (19,23,24).

Graves hastalığında görülen orbitopatinin nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte TRAb tarafından etkinleştirilen TSH reseptörünün (TSH-R) orbital fibroblastlar üzerinde insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) ile sinyal kompleksi oluşturarak orbital inflamasyon başlattığı düşünülmektedir (25).

2.1.4. Laboratuvar

Hipertiroidizm biyokimyasal olarak serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) yüksek serum seviyeleri ile tiroid uyarıcı hormon (TSH) düşük serum seviyeleri (genellikle saptanamayan) ile tanınır. Graves Hastalığında tirotoksikoz laboratuvar bulgularına ek olarak TRAb pozitif bulunmaktadır (5,19). Graves hastalarının %96'sında TRAb pozitifdir. TRAb'ın duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %99'dır (5,12). Tedavi başladıktan sonra pozitiflik oranı azalmaktadır (26). Bu durum TRAb'ın hastalığın tanı ve tedavisinde belirleyici etkisi düşüğe olsa hastalığın derecesini yansıtabileceğini göstermiştir (22,26,27,28). Anti tiro-globulin (TgAb) antikorları ve Anti-tiroid peroksidaz antikorları (TPOAb) tiroid otoimmünitesini gösteren diğer testlerdir (29).

2.1.5. Tanı

Graves hastalığında tanı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak konulur. Hipertiroididen şüphenildiğinde tek serum TSH ölçümü yapılması yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle tarama testi olarak kullanılabilir.

Güçlü klinik şüphe durumunda ise serum TSH, sT4, sT3 birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluk artar (5). Tiroid ultrasonografisi tiroid bezinin diffüz büyümesini, vaskülaritesinde artışı ve olası nodüllerin saptanması da dahil olmak üzere tanıyı %87 duyarlılık ve %100 özgüllük ile destekler. Teknesyumlu (99mTc) tiroid sintigrafisi Graves hastalığı'nı diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırmak için kullanılabilir (30).

2.1.6. Tedavi

Hastaların çok az bir kısmında spontan remisyon gelişir. Önceden sigara kullanmış olmak veya tedavi esnasında kullanıyor olmak tedaviye cevabı azaltan bir faktördür. Her tedavi yaklaşımın avantajları ve dezavantajları farklıdır. Bu nedenle hastaya özel uygun tedavi yöntemleri seçilmesi önerilmektedir (18).

Graves hastalığında tedavi, hipertiroidinin ve semptomlarının tedavisi şeklindedir. Hipertiroidide beta adrenerjik uyarı nedeniyle oluşan sıcak intoleransı, çarpıntı, titreme, sinirlilik, anksiyete gibi semptomların kontrolü beta adrenerjik blokajla sağlanabilir. Beta adrenerjik blokaj, semptomları olan hastalarda, nabız sayısı 90 üstü olanlarda, kardiovasküler ek hastalığı olanlarda ve yaşlılarda özellikle önerilir. Bu amaçla propranolol ve tiroid fırtınasında ise glukokortikoidler kullanılır. Propranolol aynı zamanda periferde ki t4'ün t3'e dönüşümünü azaltarak ek fayda sağlamaktadır. Ancak nonselektif beta blokörler astımlı hastalarda kontraendikedir. Beta blokörleri tolere edemeyen hastalar için verapamil, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri hız kontrolü yapabileceği için alternatif tedavi seçenekleri arasındadır.

Hipertiroidinin günümüzde tedavi seçenekleri tiyramidler, radyoaktif iyot, cerrahidir. Bu seçenekler klinisyen tarafından hastalığın şiddetine, hastanın yaşına, cinsiyetine, ek hastalıklarına, gebelik durumuna, hastalığın seyrine bağlı olarak kişiye özel, hastaya ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra hastanın seçimi ve maliyetler de göz önünde bulundurularak tercih edilmelidir. Antitiroid ilaçlar: radyoaktif iyot ve cerrahi tedavi öncesi hastaları ötiroid hale getirebilmek için genellikle ilk olarak tercih edilirler. Tiroidit veya ilaçların (amiodaron) neden olduğu tirotoksikoz durumlarında semptomatik tedavi tercih edilir. Graves hastalığının üç temel tedavi seçeneğinin uzun dönem yaşam kalitesi olarak birbirlerine üstünlükleri

bulunmamıştır (19,27,31-33). Ancak yapılan bir çalışmada cerrahinin remisyon oranı %100, RAI ablasyonu remisyon oranı %78,6 ve antitiroid ilaçlarla remisyon oranı %23,8 olup, toplam genel remisyon oranı %44 bulunmuştur (34).

2.1.7.1. Medikal tedavi

Antitiroid ilaçlar

Tiyonamidler; Tasionamid grubu ilaçlar; metimazol, propiltiourasil (PTU) ve karbimazoldür. Bu gruptaki anti tiroid ilaçlar (ATİ) tiroid peroksidazı inhibe ederek t₃, t₄ sentezini bloke eder (1). Karbimazol metimazole dönüşerek etki göstermektedir ve Türkiye’de bulunmamaktadır. Metimazol yan etki profili daha az olması ötiroid hale daha hızlı getirmesi, 6 saati bulan uzun yarılanma ömrü 24 saat civarı etki süresi nedeniyle günde tek doz kullanılma avantajıyla gebe olmayan hastalarda ilk tercih edilecek ilaçtır. PTU, tirod fırtınasında tip 1 deiyonidaz enzim inhibisyonu ile periferik t₄→t₃ dönüşümünü bloke ederek ek fayda sağlaması, teratojenik yan etkileri daha tolere edilebilir olması nedeniyle gebeliğin ilk trimestirinde, metimazol tedavisine yan etki gelişen hastalarda, cerrahi tedaviyi ve RAI tedavisini reddeden hastalar için önerilmektedir. PTU dezavantajı 1 saat gibi serum yarılanma ömrü 12 saat civarı etki süresi nedeniyle tedavi için günlük çoklu doz gerektirmesidir (5,12).

Anti tiroid ilaçlar, ileri yaş cerrahi riski artıran komorbiditeleri olanlarda, gebelikte, radyoaktif iyot tedavisine uygun olmayan hastalarda, daha önce opere olmuş veya ışınlanmış hastalarda nüks olması durumunda, GO li hastalarda ve hızlı bir şekilde ötiroid yapılması gereken hastalarda öncelikli tercih edilir (5).

Tedavi sonrası remisyon oranları yaklaşık olarak %40-50 dir. ATİ’lerden fayda görmesi muhtemel hastalar; klinik bulguları hafif olanlar, TRAb negatif veya düşük titreli olanlar, tiroid bezinin normal boyutlarına yakın olanlar ve kadınlardır. ATİ başlanmadan hemogram ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılması gerekmektedir. Transaminazlar 5 katın üzerinde ise ve mutlak nötrofil sayısı 1000 /mm³ ün altındaysa ilaç başlanmamalıdır. İlaç dozu, st₄’e göre ayarlanmaktadır normalin üst sınırının 1-1.5 katı ise metimazol 5-10 mg, st₄ normal üst sınırın 1.5-2

katı ise 10-20mg başlanması önerilir. PTU ise günde 50 ile 150 mg önerilmektedir. Tiyonamid doz ayarlanması için 4-6 haftada bir hastalar TFT kontrolüne çağrılmalıdır ve genellikle tedavi 12 ila 18 ay civarındır. Ötiroid hale gelmiş ve TRAb negatifleşmiş hastalarda tedavi sonlandırılır ve takibe devam edilir (12).

2.1.7.2. Radyoiyod tedavi (RAİ)

Öncesinde ötiroid hale getirilmiş hastalara oral yoldan verilen radyoaktif iyot 131 barsaktan emildikten sonra tiroid bezinde bulunan Sodyum- İyot Simporter yoluyla tiroid dokusuna alınır, burada yaydığı beta ışınları ile tiroid bezinde inflamasyonu başlatır ve 4-6 hafta içinde tiroid bezinde doku nekrozu oluşturur. Tek doz tedaviden sonra hipotiroidizm görülmesi %80-90'dır (19).

Gebelik, 4-6 ay içinde gebelik planları olan kadınlar, laktasyon, tiroid kanseri tanısı almış hastalar, radyasyon güvenlik yönergelerine uymayan kişiler, radyoaktif iyot- 131 (I-131) tedavisinin kesin kontraendikasyon olduğu gruplardır.

Radyoaktif iyot, ATİ ile ötiroid sağlanamayan veya ATİ yan etki gelişmiş hastalarda, cerrahiye kabul etmeyen, cerrahisi yüksek riskli veya cerraha ulaşımı olmayan hastalarda, yaşlı komorbiditeleri olan hastalarda, yakın zamanda gebelik planı olmayan kadın hastalarda, opere olmuş ancak nüks gelişmiş olanlarda, pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği, Periyodik tirotoksik hipokalemi paralizili hastalarda, sağ kalp yetmezliği olan hastalarda ön planda tercih edilebilir.

Oftalmopatiyi provoke etmesi nedeniyle GO'si olanlarda önerilmemektedir. Tedavi sonrası hastalar yaşam boyu izlenmelidir, hipotiroidi gelişirse tedavi edilmelidir (1,5,12,35).

2.1.7.3. Cerrahi tedavi

Cerrahi öncesi tüm vakaların ötiroid olması gerekmektedir. Cerrahi tedavi diğer tedavi yöntemlerinin arasında 3. sırada olsa da bazı hastalar için halen ilk seçenektir. Nüks gelişmemesi açısından daha çok total tiroidektomi olarak yapılmaktadır. Cerrahi tedavi; ATİ tolere edemeyen, bası semptomlarına neden olacak kadar büyük guatrı (80gr ve üstü) bulunanlarda, 4 cm ve üstü nodülü olanlarda, tiroid kanser şüphesi veya tespitinde, soğuk nodül varlığında, ek olarak

paratiroid adenomu bulunanlarda, orta-şiddetli GO'si bulunanlarda, TRAb çok yüksek hastalarda ve 6 aydan kısa sürede gebelik planlayan hastalarda radyoiyodine maruz kalmaktan kaçınmak isteyen hastalar için ön plana geçmektedir. Hastalara operasyon sonrası 1,6 mcg/kg/gün dozunda tiroid hormon replasmanı başlanmalı, ilaç doz ayarlaması belli aralıklarla hekim tarafından yapılacağı belirtilerek ve ömür boyu kullanılması önerilmelidir. Cerrahi tedavinin komplikasyonları hipotiroidizm, hipoparatiroidi, laringeal sinir hasarı, enfeksiyon, operasyon sonrası kanamadır (5,23).

2.2. TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanserleri tiroid bezinin follikül hücresinden veya nöroendokrin C hücresinden kaynaklanmasına göre ikiye ayrılır, follikül hücresinden kaynaklananlar diferansiye tiroid kanserleri (papiller, folliküler, hurtle hücreli, anaplastik), follikül epitelinden köken almayıp nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid kanseridir. Anaplastik (farklılaşmamış) kanserin çoğu, farklılaşmış kanserlerden kaynaklanmaktadır. Tiroidin follikül epitelinden köken almayan diğer malign hastalıkları arasında multipl endokrin neoplazi tip 2 sendromunun bir parçası olarak ailesel olabilen medüller tiroid kanseri veya izole ailesel medüller tiroid kanseri ve primer tiroid lenfoması yer alır. Tiroide metastaz yapan kanserler arasında kolon, meme, böbrek kanseri, sarkom ve melanom bulunur (36,37,38).

2.2.1. Epidemiyoloji

Endokrin sistemde en sık görülen kanser tiroid dokusunda gelişmektedir. Tüm kanser türleri arasında %0,5-1,5 oranında görülmektedir (40,41). Kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (Kadın/ Erkek = 3), kadınlardaki kanserlerin %3,5'ini oluşturur. Kadınlarda Türkiye'de meme kanserinden sonra 2.sıklıkta, Dünyada 5. sıklıkta görülmektedir. İnsidansa göre tiroid kanseri ölüm oranları kadınlarda 100.000'de 2 ve erkeklerde 100.000'de 1'dir (tüm kanser ölümlerinin 40.000'i veya %0.5'idir). Tiroid kanserinin son yıllarda insidansı Dünya çapında artmakta olup ölüm oranları çok az değişiklik göstermiştir, bunun nedeni tanısal tetkiklerin ve görüntüleme yöntemlerinin (ultrasonografi (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisi, Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ¹⁸F-

florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) gibi yaygın kullanımına bağlı kanserlerin erken saptanmasıdır. Tiroid kanserleri, çoğunlukla mortalite riski düşük ve sessiz seyrederken bazen anaplastik tiroid kanseri gibi çok agresif klinik davranış da sergileyebilir. Tiroid follikül hücrelerinden köken alan tiroid kanserleri diferansiye tiroid kanserleri olarak adlandırılır. Diferansiye tiroid kanserlerinden ise en sık papiller tiroid kanseri görülür (42).

2.2.2. Risk Faktörleri

Tiroid kanseri risk faktörlerinin değiştirilemez olanları arasında hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı veya etnik kökeni ve ailede tiroid kanseri öyküsü özellikle de birinci derece ailede varsa veya tiroid kanser sendromu mevcudiyeti riskin en güçlü belirleyicileri olmakla birlikte risk faktörleri araştırılmaya devam etmektedir (6). Halen araştırılmakta olan risk faktörleri arasında, iyonize radyasyon, hipertiroidi, guatr, obezite, sigara, uzun boy, çevresel kirleticiler sayılabilir (43,44,45).

2.2.3. Patogenez

Tiroid kanserlerinin patogenezinde; genetik/epigenetik etkilerle MAPK (mitojen aktive protein kinaz) ve PI3K-AKT gibi hücrel sinyal yollarının aktivasyonu tiroid kanserini başlatan mekanizmalar arasındadır (44).

Tiroid kanserlerinde RAS nokta mutasyonları benignden anaplastik lezyonlara kadar tüm tiroid nodüllerinin alt tiplerinde saptanmıştır. RAS mutasyonu bulunan tiroid kanserli vakalarda prognoz üzerine yapılan çalışmalar şimdiye kadar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kötü prognozla ilişki bulunamamışken (46), diğerleri daha kötü sağkalım ile bir ilişki bildirmiştir (47,48).

2.2.4. Tanı

Tiroid kanserlerinde tanı araçları arasında anamnez, fizik muayene (FM), laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ve İİAB'nin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (49).

2.2.4.1. Anamnez ve klinik bulgular

Hastalar asemptomatik tiroid nodülü ile başvurabileceği gibi tiroid bezinde ele gelen nodül ile de gelebilirler. Öyküde tiroid bezinde ağrı, hızlı büyüme, nodül

varlığı, disfaji, yutma güçlüğü, ses değişiklikleri, nefes darlığı, çocukluk çağında baş boyuna radyasyon öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü, tiroid kanserine yatkınlığı içeren kalıtsal sendromlar (PTEN hamartom tümör sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu), ek hastalıklar sorgulanmalı ve dikkatli değerlendirilmelidir (50).

Fizik muayene de boyun bölgesi, tiroid bezi, servikal zincir dikkatli palpe edilmeli lenf nodu araştırılmalıdır. Tiroid nodülü 1 cm'den büyükse palpe edilebilir. Hastaya muayene esnasında yutkunma işlemi yaptırılarak tiroid hareketi ile nodül daha rahat palpe edilebilir (51). Palpasyonla popülasyonun %4-7'sinde tiroid bezinde nodül tespit edilmiştir (49). Tiroid bezi boyutu, ele gelen nodül mevcudiyeti, nodül var ise sayısı, lokalizasyonu, boyutu, kıvamı, çevre doku ile ilişkisi, bası bulguları, ağrı, hassasiyet değerlendirilmelidir. Sert, çevre dokuya fıkse ve hızlı büyüyen nodüller ileri değerlendirme gerektirir. Tiroid nodüllerinin prevalansı yaş ilerledikçe artar ve çoğu 40 yaşından büyük bireylerde saptanır (50).

2.2.4.2. Laboratuvar

Tiroid uyarıcı hormon (TSH), t4, t3, TRAb, TgAb ve antitiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) istenecek laboratuvar tetkikleridir. TSH'nın iyi diferansiye tiroid kanserlerini başlatan büyüme faktörü olduğunu ileri süren bazı kaynaklar vardır. Tiroid kanseri olan hastalarda, iyi huylu tümörleri olan hastalara göre TSH seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. TSH düzeyinin tiroid kanserlerinde bir belirteç olarak kullanılabileceği önerilmektedir (52).

2.2.4.3. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid Ultrasonu; tiroid hastalıklarının araştırılmasında ilk tercih edilecek birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezinin boyutlarını, parankim özelliklerini, vaskülaritesini değerlendirmede basit ve noninvaziv yöntem olup tiroiddeki palpe edilemeyen nodülleri saptayabilir. Tiroid nodülleri klinikte çok karşılaşılan bir sorundur (42). Genel popülasyonun, %50-70'inde USG ile nodül tespit edilmektedir (49). Tiroid bezinde saptanan nodüllerin boyutu, sayısı, ekojenite özellikleri, solid-kistik komponentini, kalsifikasyonunu ve paternini (periferik, santral, mikro, makro gibi) değerlendirir, boyun lenf nodları ve nodül takibinde etkin olarak kullanılmaktadır (42,49,53).

Bir tiroid nodülü tespit edildiğinde, malign olma ihtimalinin doğru değerlendirilmesi gereksiz cerrahi işlemlerin ve sonrasında gelişecek komplikasyonların önüne geçip yaşam kalitesini yükseltmek adına en uygun tedavi yönetimin seçimi için kritik konudur (54).

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) 2015 kılavuzu, 1 cm'den büyük nodüllerin değerlendirilmesini önermektedir. Çapı 1 cm'den küçük olan nodüllerin değerlendirilmesi ek klinik bulgular mevcudiyetinde yapılmalıdır (49).

Tiroid dokusunda gelişen nodüllerin prevalansı yüksek (erişkinlerin yaklaşık %60'ında tiroid nodülü mevcut) olmasına karşın bu nodüllerin malignite oranı %1.6-12'dir (50). Muayenede palpe edilemeyen nodüller, aynı boyuttaki USG'de saptanmış palpabl nodüller ile aynı malignite riskine sahiptir (55).

Tiroid kanserinde riski düşük nodüllerin ultrasonografik bulguları; hiperekoik, periferik vaskülarizasyon, süngerimsi görünüm, düzgün sınır, kuyruklu yıldız görünümü, kaba kalsifikasyondur (Medüller tiroid kanseri hariç). Malignite şüphesi olan nodüllerin özellikleri arasında ise solid olması, düzensiz sınır, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, santral vaskülarizasyon, ön arka çapın diğer boyutlardan uzun olması, tiroid kapsül dışına invaze olması yer alır ve ultrasonda tanımlanan bu özellikler İİAB endikasyonları arasındadır (50,56). Tiroid nodülünün tiroid bezi içindeki lokalizasyonunda son zamanlarda malignite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Tiroid bezinin bir lobununun alt üçte birinde bulunanlar, lobun orta veya üst kutbunda bulunanların iyi huylu olma ihtimali artarken isthmus'da gelişen nodüller kötü huylu olma ihtimali en yüksek olanlardır bu durum risk sınıflamasında dikkate alınmasa bile karar vermede etkili olabilir (50).

Tiroid ultrasonografisi ile tiroid kanserlerinin tanısı ve İİAB gerekliliği net olarak öngörülememesi nedeniyle tiroid nodüllerini tanımlamak, malignite risklerini tahmin etmek ve standart hale getirmek için, uluslararası birçok risk sınıflandırma sistemi mevcuttur. Tiroid nodüllerini özelliklerine bağlı olarak kategorilere ayıran bu sistemlerden en çok popüler olanları American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE), American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS), Associazione Medici Endocrinologi (AME), ATA, Avrupa Tiroid Derneği

Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (EU-TIRADS) ve Kore Tiroid Radyoloji Derneği Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS) dir. Hassasiyeti en yüksek olan skorlama sistemi ATA (%87) ve K-TIRADS (%86) iken en yüksek özgüllük ACR TI-RADS (%64) ile karakterize edilir. Sık kullanılan geleneksel olarak adlandırılan yukarıdaki sınıflandırma sistemleri, vaskülarite ve doku elastikiyeti gibi analiz için olası tüm özellikleri kapsamaz (49).

Tablo 1. EU-TIRADS Sınıflaması ve malignite riski (57,58)

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

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen TI-RADS da onaylanarak yaygın olarak kullanıma girmiştir. Tabloda, tanımlanan nodülün 2 veya daha fazla risk özelliğinin birleştirilmesiyle oluşturulan sistemlerden farklı olarak, ACR sistemi nodülün 5 temel özelliğini (kompozisyon, ekojenite, şekil, kenar boşlukları ve ekojenik odaklar) ayrı ayrı değerlendirir ve ona karşılık gelen sayısal bir puan verir. Ardından nodül, 5 puanın toplamına dayalı olarak bir risk sınıfında tanımlanır (59).

Tablo 2. ACR-TI-RADS sınıflaması (60)

KOMPOZİSYON	EKOJENİTE	EKOJENİK ODAKLAR	ŞEKİL	KENAR DÜZENİ
Kistik nodül veya tamamen kistik 0	Yankısız 0	Olmaması veya büyük kuyruklu yıldız artefaktları 0	Genişlik boydan uzun 0	Düz 0
Süngerimsi 0	Hiperekoik 1	Makrokalsifikasyon 1	Boy genişlikten uzun 3	Kötü tanımlanmış 0
Karışık kistik ve solid 1	Hipoekoik 2	Periferik (çevresel) kalsifikasyonlar 2		Lobule veya düzensiz 2
Neredeyse tamamen solid veya solid 2	Fazla hipoeikoik 3	Noktasal ekojenik odaklar 3		Ekstratiroidal uzanım 3

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

Tiroid ultrasonunu kısıtlayan bazı dezavantajları mevcut olup (uygulayıcının tecrübesi, retrotrakeal ve intratorasik uzanımlı tiroidler ve derin boyun yapılarının değerlendirilememesi) ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olmaktadır. Metastatik lenf nodunu nüks tiroid kanserininin tesbitinde ve çevre dokulara yayılımı değerlendirmede, BT ve/veya MRG kullanılabilir. Rutin kullanımda olmasada benign ve malign ayrımı için Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) kullanılabilir. Bu görüntülemelere ek olarak tiroid nodülü değerlendirilmesinde ¹²³ I veya teknesyum 99m (^{99m} Tc) sestamibi ile radyonüklid taraması yani tiroid sintigrafisi de kullanılmaktadır (61).

Renkli Doppler görüntüleme, tiroid parankimindeki kan akışının dağılımı dinamik olarak değerlendirilerek tanının doğruluğunu artırmaya yardımcı olabilir. Parankimde kan akışının değerlendirilmesi, 0 ile 3 arasında derecelendirilir. Hastalık süreci ve tedaviyi yönlendirmek için iyi bir indekstir (62). Yapılan bazı çalışmalarda doppler ultrason yoluyla tanının, GH'nın diğer hipertiroidizm nedenlerinden yüksek bir özgüllükle ayırt edebildiğini göstermiştir (63).

Diğer görüntüleme yöntemleri arasında Mikrovasküler Ultrason Görüntüleme, Üç Boyutlu Ultrason (3D US), Ultrason Elastografi, Kontrastlı Ultrason (CEUS), Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), BT ve MRG'de vardır (62).

2.2.4.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Ultrasonografi eşliğinde ince iğneli bir enjektörle nodülün içine girilerek aspire edilmesi işlemidir. Aspire edilen materyal sitoloğa yönlendirilir. Sitolojik değerlendirme Bethesda sınıflamasına uygun olarak raporlanır (55). Tiroid kanserlerinin tanısı için İİAB, önemli bir araçtır. Tiroid ultrasonografisinde malignite özellikleri bulunduran nodüller İİAB ile değerlendirilmelidir (64).

Tablo 3. Tiroid nodülleri için USG bulguları, malignite risk yüzdesi ve ince iğne aspirasyon kılavuzu (55)

Sonografik patern	USG bulguları	Tahmini malignite riski, %	İİAB için sınır (en büyük boyut)
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya Solid hipoekoik komponentli kısmi kistik nodüle ek olarak Aşağıdaki özelliklerin bulunması; düzensiz kenarlar (infiltratif, mikrolobüle), mikrokalsifikasyonlar, boy en'den daha uzun olması, çevresinde hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışında uzantı kanıtının olması.	> 70–90	≥1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, Tiroid dışına yayılım boyun enden daha uzun olmaması kenarları düzgün hipoekoik solid nodül	10–20	≥1 cm
Düşük risk	Hiperekoik solid nodül, İzoeikoik solid nodül veya Kistik bir nodülde uniform solid alan bulunması, ancak mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil olmaması	5–10	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonda düşük, orta, yüksek şüphe içeren özelliklerin bulunmadığı kısmi kistik veya spongioform nodüller	<3 >2 cm yapılabilir, İİAB yapılmadan izlem yapılabilir	≥2 cm'den büyük ise İİAB Diğerleri izlenebilir
Benign	Solid komponent içermeyen tamamen kistik nodüller	<1	Biyopsi gereksiz

İnce iğne aspirasyonu (İİAB) yapılan tiroid nodüllerinin net olarak sadece %3-%7'si Bethesda sınıflama sistemine göre malign özelliklere sahiptir ve patolojik olarak tiroid nodüllerinin %60-70'inin iyi huylu olduğu saptanmıştır. Tiroid

nodüllerinin patolojik tipi hastaların tedavisini ve prognozunu doğrudan etkilemesi nedeniyle klinik öneme sahiptir (56).

Tablo 4. Sitopatolojik Tanıya göre Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (65)

Bethesda Sınıflaması	İİAB SONUCU	Öneri	Malignite riski
1	Yetersiz materyal	İİAB tekrarı/US eşliğinde	%5 -%10
2	Benign	İzlem	%0- %3
3	Önemi belirsiz atipi veya folliküler lezyon	Sonografik riske göre değerlendirmek gerekir. İİAB ya hemen ya da 3 ay sonra	%10- %30
4	Foliküler neoplazi şüphesi veya hurtle hücreli neoplazi şüphesi	Lobektomi	%25- %40
5	Malignite şüphesi	Lobektomi/Total tiroidektomi (TTx)	%50- %75
6	Malign	Lobektomi/ TTx	%97- %99

Tiroid nodülü renkli Doppler ultrason da dahil olmak üzere konvansiyonel ultrasonografi, BT ve MRG incelemeleri ile değerlendirildiğinde dahi iyi huylu ve kötü huylu olarak ayırt edilemeyebilir ve İİAB ile örnekleme gerekir. Ancak çalışmalar tiroid nodüllerinin patolojik tanısı için İİAB'nin duyarlılığının %65-98 ve özgüllüğünün %72-100 olduğunu göstermiştir. Gönderilen İİA sitolojilerinin %20-30'una patolojik olarak teşhis konulamaz veya bir kısmına da eksik teşhis konulur (54). Hastanın nodül takibinde ilk İİAB benign gelmesi durumunda klinisyene yol gösteren öneriler tabloda belirtilmiştir.

Tablo 5. İlk Sitopatolojik Raporu benign olarak değerlendirilen nodüllerin takip önerisi (66)

Sonografik risk kategorisi	Öneri
Yüksek riskli nodüller	Hemen veya üç ay içerisinde USG eşliğinde İİAB tekrarı
Benign veya Düşük-orta riskli gelen nodüller	6-12 ay sonra USG tekrarlanır eğer boyutta belirgin büyüme varsa veya risk kategorisi değişirse İİAB tekrarı önerilir.

2.2.4.5. Tiroid sintigrafisi

Tiroid Sintigrafisi; normal tiroid dokusundaki folliküler hücrelerin sodyum iyot simporterı (NIS) ile iyot ve iyot analoglarını (NIS hedefli radyofarmasötikler) absorpsiyonuna dayanılarak yapılan, tiroid anatomisi ve fonksiyonunu değerlendirme yöntemidir. Bu yöntem için Tc-99m perteknetat veya I-123/I-131 kullanılmakta olup nükleer sintigrafinin birinci basamak tanı yöntemi olmaktan çok yardımcıdır ve rutin kullanımının gerekliliğini gösterecek yeterli çalışma yoktur. Tiroid sintigrafisi ve radyoiyot uptake testi tiroid bezindeki iyot birikimini göstermesi ve total iyot metabolizmasını ölçmesi (uptake yüksek veya düşük olabilir) nedeniyle tirotoksikoz nedenini ayırtetmek için kullanılır (62,67). Benzer şekilde tiroid nodülleri radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre sintigrafide hiperfonksiyone (sıcak), hipofonksiyonel (soğuk) olarak değerlendirilirler. Çevre tiroid dokusundan daha az radyoaktivite tutan hipofonksiyonel (soğuk) nodüller iyodu hiç konsantre etmez ve malignite olasılığı nedeniyle ileri inceleme gerektirirler (61,62,68).

2.2.5. Tedavi

Tiroid kanserinde tedavi cerrahidir. Ancak bazı daha nadir alt tiplerinde (medüller ve anaplastik) tedavi bu maligniteleri yönetme konusunda deneyimli klinikler tarafından yapılmalıdır. Diferansiye ve medüller tiroid kanserleri için onaylanmış olan hedefe yönelik tedaviler, progresyonsuz sağkalımı uzatır, ancak bu ilaçlar tedavi edici değildir ve bu nedenle progresif veya semptomatik hastalığı olan hastalar için ayrılmıştır (38).

2.2.6. Diferansiye Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserinin en sık görülen alt tipi diferansiye tiroid kanseridir ve tiroid kanserlerinin (Papiller, folliküler ve Hurthle hücreli histolojik varyantları) yaklaşık %80-90'ınıdır. Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) folliküler epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerdir ve iyota doygunurlar (yani iyotu alabilirler). Papiller tiroid karsinomu (PTK) (%85), DTK'nin en yaygın histolojik tipidir bunu folliküler tiroid karsinomu (FTK) (%12) ve en az anaplastik (farklılaşmamış) kanser (<%3) takip eder (39,69).

Diferansiye tiroid kanserlerinin genellikle ilk belirtisi tiroid bezinde solid/kistik kitle veya nodüldür. Genellikle rutin FM veya herhangi bir boyuna yönelik görüntülemelerde (karotis ultrasonografisi, BT, PET-BT, MRG gibi) insidental olarak saptanmaktadır. Tiroid kanserlerinin kesin tanısında genellikle İİAB yardımcıdır. Tiroid kanserlerinin patogeneğinde genetik faktörler, radyasyon, baş boyun görüntülemeleri, radyoterapi, aile öyküsü vardır bunlara ek olarak sigara kullanımı tiroid kanserlerinin insidansını arttırmaktadır (18,69,70).

Foliküler kökenli tiroid tümörleri daha yavaş seyirli ve iyi prognoza sahiptir ancak tiroid follikül hücrelerinin yapısal özelliklerinin değişik derecede bozulduğu, seyrek görülen az diferansiye (hurthle hücreli, kolumnar hücreli, tall cell, kribriform varyant) ve anaplastik tiroid kanserleri DTK'lere göre daha fazla lokal nüks oranına ve daha kötü prognoza sahiptir. Çoğu hastada standart tedavi (ameliyat ve ardından radyoaktif iyot veya gözlem) etkilidir. Diğer yandan orta ve yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalardan ayırt edilmesi bu süreçte daha da önemli hale gelmiştir (38,41).

Diferansiye tiroid kanser tanısında:

Anamnez; hastanın öyküsünde boyunda ele gelen ve hızlı büyüyen kitle varlığı, nodül ile birlikte ses kısıklığı, nodülün ne zaman çıktığı, disfaji, hemoptizi, boyunda ağrı, ailede tiroid kanseri olması (MEN 2, familyal papiller tiroid kanseri) , baş boyuna radyasyon alma öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayene; hastanın tiroid bezi ve servikal zincir lenf nodu açısından muayene edilmelidir. Sert, düzensiz sınırlı bir nodül ve lenfadenopati varlığı, laringeal sinire bası, vokal kord paralizi maligniteyi düşündürür (71).

2.2.6.1. Papiller tiroid kanserleri

Papiller tiroid karsinomu (PTK), dünya çapında çocuk ve yetişkinlerde en yaygın endokrin malign neoplazmdır. Tüm dünyada en çok teşhis konulan 8. kanserdir. En sık 4.- 5. dekatlarda görülür. PTK için risk faktörleri normal veya fazla iyot alımı, radyasyon maruziyeti, hormonal faktörler, guatr, hipertiroidi, obezite ve aile öyküsüdür. Bazı çalışmalar GH'da görülen fokal ya da diffüz lenfoid infiltrasyonun PTK gelişiminde risk artışına yol açabileceği göstermiştir ve GH'nda

en sık görülen tiroid kanseri Papiller karsinom'dur. PTK'nin histolojik alt tipleri; onkositik, enkapsüle foliküler varyant, yüksek silindirik hücreli (tall cell), hobnail hücreli, prizmatik (kolumnar) hücreli, solid berrak hücreli, insüler, diffüz sklerozan tiptir (3,72).

1970'lerden bu yana, tiroid kanserleri için hızla artan insidans oranları ve nispeten istikrarlı ölüm oranları, tanısal tetkiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak erken tespit ve tedaviden kaynaklanmaktadır. PTK'de prognostik faktörler; yaş, cinsiyet, tümör invazyonu, ekstrapiroidal yayılım, metastazların varlığı ve tedaviye yanıtıdır (44).

Tiroid kanseri insidansındaki dünya çapındaki artış büyük ölçüde PTK artış şeklindedir. PTK'ler genellikle %95'in üzerinde 5 yıllık sağkalım ile tedavi edilebilirler (69,73). PTK genel olarak iyi prognozludur. Metastazlar en yaygın olarak servikal lenf düğümlerini ve daha az sıklıkla akciğerlere olur. DTK'de evreleme sistemi yaşla ilişkilidir. İleri yaşta (mevcut sisteme göre ≥ 45 yaş) hastaların durumu daha kötüdür (38).

Papiller tiroid kanseri tanılı her 3 hastadan birinde BRAF V600E mutasyonu mevcut olup, birçok PTK de Ret-Ras-Braf sinyal yolağı aktivedir. MAPK ve PI3K/AKT yolları tiroid kanserlerinde en önemli yollarlardır (3). PTK ve otoimmün tiroiditin RET/PTK mutasyonu ile bağlantılı olabilme ihtimali halen araştırılmaktadır (3,74).

Papiller tiroid kanserinde görülen BRAF V600E en yaygın (yaklaşık %45) onkogen olup PTK'lerinde kötü prognoz (ileri yaş, daha büyük tümörler, ekstrapiroidal yayılım (ETE), lenf nodu metastazları (LNM), daha ileri evre ve tümör nüksü) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine PTK da görülen TERT promotor, p53 mutasyonları da kötü sonuçlarla ilişkilidir. BRAF mutasyonunun etkisi ile PTK radyoyodin (RAI) tedavisine yanıtızsızlık ve mortalite arasında ki ilişki hala araştırılmaktadır (75,76,77).

Papiller tiroid kanserinde hasta yönetimi için tanı ve/veya prognoz değerlendirmesi açısından genlerdeki veya gen panellerindeki değişikliklerin saptanması önemlidir (78).

2.2.6.2. Folliküler tiroid kanserleri

Folliküler tiroid kanserleri (FTK), tiroid epitelinin folliküler hücre diferansiyasyonu ve PTK'ye özgü nükleer özelliklerin yokluğu ile karakterize malign bir epitelyal tümördür. Tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturur (79).

Kadınlarda görülme oranı fazladır ve 5. dekattan sonra görülme sıklığı artar. FTK için risk faktörleri arasında diyetle İyot eksikliği bulunan bölgelerde ve endemik guatr bölgelerinde yaşamak bulunmaktadır. Hastalara iyot profilaksisi verildikten sonra, PTK oranlarında artış rapor edilmiştir (3).

Hematojen ve kapsül dışı yayılım gösterebilirler. Hematojen yolla metastazlarını akciğer ve kemiğe yapma eğilimindedir. Tanı anında %5-20 uzak metastaz saptanabilir. FTK'de %40 hastada RAS onkogeninde nokta mutasyonu görülür. Garcia-Rostan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RAS mutasyonunun olması kötü prediktif değer olarak belirtilmiştir (3,38,80,81).

Tiroid foliküler hücrelerinde PAX8 geni transkripsiyon faktörü olarak rol oynar, bu faktörle birlikte PPAR γ 'de FTK'de değişiklik görülmektedir (81,82)

Folliküler karsinom 2017 de WHO tarafından, üç ana tip oluşturulmuştur:

- 1- Minimal invaziv FTK
- 2- Kapsüllü anjiyoinvazif FTK
- 3- Yaygın invaziv FTK

Histolojik alt tipleri ise şeffaf (clear cell) hücreli, onkositik (hurtle) hücreli, taşlı yüzük (signet-ring), müsinöz varyant olarak tanımlanmıştır (79,83).

Yaş, cinsiyet, tümör boyutu, nükleer atipi, bölgesel lenf nodlarına metastaz, vasküler invazyon ve uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktörlerdendir (84).

Follikül hücresinden kaynaklanması nedeniyle İİAB ile tanı konulması zordur. Bu sebeple tiroid bezi çıkartıldıktan sonra histopatolojik inceleme ile tanı konulabilmektedir (85).

Folliküler tiroid kanserlerinin tedavisi DTK'nin tedavisi ile aynıdır. Cerrahi (total tiroidektomi), sonrasında radyoaktif iyot (¹³¹I-RAİ) ve TSH baskılayacak dozda tiroid replasman tedavisidir (84).

2.2.6.3. Hurthle hücreli tiroid kanseri

Hurthle hücreli kanserler, tiroid folliküler epitelinde hiperkromatik çekirdekler ve çok sayıda mitokondri içeren bol granüler sitoplazmaya sahip büyük hücrelerle karakterize edilen metaplastik değişikliği temsil ettiğine inanılan Hurthle hücrelerinden gelişir. Foliküler kanserden farklı olarak tanımlanmış olup daha ileri yaşta görülürler ve servikal lenf nodlarına yayılma eğilimi daha fazladır. Hurthle hücreleri adenomlar ve karsinomlar oluşturabilir. Genetik açıdan FTK den farklıdırlar. Bu lezyonlarda Complex I mitokondrial zincir komponentlerinden GRIM-19 ve diğer gen mutasyonları belirlenmiştir. Vasküler invazyon yapan agresif hurthle cell kanserlerinde WNT- β -katenin ve PI3K-AKT yolaklarının aktive olduğuna dair bulgular vardır. Tüm tiroid kanserlerinin %3 ile %4'ünü oluşturur. Malignite tanısı kapsüler ve vasküler invazyon varlığına göre koyulur. Vasküler invazyon varlığına ve derecesine göre minimal ve yaygın invaziv form olarak ikiye ayrılır.

Diğer diferansiye tiroid kanserlerine göre daha kötü prognozludur ve yine DTK'den farklı olarak radyoaktif iyot tutulumu düşüktür (86,87,88).

2.2.6.4. DTK prognostik faktörler

İleri yaş, tümör boyutu, multipl odak, ekstratiroidal invazyon, patolojik lenf nodu ve uzak metastaz varlığı PTK prognozunu olumsuz etkiler (89,93).

2.2.6.5. DTK Tedavi

Diferansiye tiroid kanserleri (Papiller ve folliküler kanserler) birçok biyolojik farklılıklarına rağmen genel tedavi yaklaşımı benzerdir (39).

Diferansiye tiroid kanserlerinde tedavi cerrahidir total tiroidektomi veya hemitiroidektomi şeklindedir. Yapılan cerrahinin yeterliliği komplikasyonu, yaşam kalitesini ve prognozu etkiler (55).

Total tiroidektomi önerilen hastalar; 4 cm'den büyük tümör boyutu, tiroid dışı yayılım (klinik T4), uzak metastaz varlığı (klinik M1), multifokal papiller mikrokarsinom (beş odaktan fazla), daha öncesinde baş veya boyuna radyasyon maruziyeti olan hastalardır.

Total tiroidektomi veya hemitiroidektomi hekimin tercihine bırakılan hastalar; 2015 ATA kılavuzu; tümör boyutu >1 ve <4 cm olması, tiroid dışı yayılım, lenf nodu tutulum kanıtı (cN0) olmaması, durumunda cerrahi tedaviyi TT veya totale yakın tiroidektomi veya lobektomi olarak yapılabileceğini belirtmektedir. Cerrahi tedavi seçeneklerinde seçimin hastanın özelliklerine, tercihlerine ve takibe gelebilmesine göre yapılabilmektedir (55).

Hemitiroidektomi önerilen hastalar; tümör <1 cm olan, LN metastazi olmayan, Ekstratiroidal yayılım olmayan, multifokal papiller mikrokarsinom varlığıdır (beş odaktan az) (55,90).

Papiller tiroid kanser hastalarında uzun dönem mortalite ve nüks oranlarını belirleyen faktörler; tiroid cerrahisinden sonra rezidü tümör boyutu ≤ 10 mm ise papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) olarak tanımlanmıştır ve mortalite oranı < %1, lokal nüks oranının %2-6, uzak nüks oranının ise %1-2 olduğu bildirilmiştir. Tümör çapının büyüklüğü, odak sayısı, tiroid kapsülü dışına invazyon ve lateral lenf nodu metastazi varlığıdır (89,93).

2.2.7. Medüller Tiroid Kanseri

Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve kalsitonin salgılayan nöroendokrin bir tümördür. %75'i sporadik ve %25'i ailevi olarak görülebilir. Sporadik olgular daha geç yaşlarda ortaya çıkar. Tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır.

10q11.2 kromozomunda yer alan RET protoonkogeni tirozin kinaz transmembran reseptörünü kodlar. MEN2A (Medüller tiroid kanseri, feokromositoma, hiperparatiroidizm) ve MEN 2B (Medüller tiroid kanseri, feokromositoma, ganglioneroma) medüller tiroid kanserlerinde ve sporadik MTK lerinin %50 sinde somatik ret mutasyonu bulunmaktadır. Sporadik MTK'daki RET mutasyonu kötü klinik seyir ve prognozla ilişkilidir. Bunun dışında prognozu

hastanın yaşı, erkek cinsiyet olması, lenf nodu metastazı lokal tümör invazyonu ve uzak metastaz belirler. MTK genellikle boyunda palpabl kitle ve servikal lenfadenopati ile bulgu verir. Sporadik MTK genellikle 40-60 yaş arasında ortaya çıkar. Ele gelen tiroid nodülü ile başvuran hastaların %70'inde servikal, %10'unda uzak metastaz vardır.

Prognoz: tanı anında hastanın yaşı, erkek cinsiyeti, lokal tümör invazyonunun varlığı, lenf nodu metastazlarının varlığı ve uzak metastazların varlığı ile doğrudan ilişkilidir (91).

Tanı koymak için FM'de her zaman tiroid nodülü ele gelmez, USG ile değerlendirilen tiroid nodüllerinin MTK'ya özgü bir bulgusu yoktur. Hipertiroidi yoksa sintigrafi gerekli değildir. İİAB tanıda değerlidir. Ancak perioperatif %50 oranında tanı konulabilmektedir. Biyokimyasal olarak parafoliküler C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin ölçümü en spesifik ve sensitif testtir (91,92).

2.2.7.1. Medüller tiroid kanserinde tedavi

Tedavisi total tiroidektomi ve santral lenfnodu disseksiyonudur. Ancak cerrahiye ek olarak gerekli durumlarda external radyoterapi, radyofrekans ablasyon, radyonüklid tedavi, konvansiyonel kemoterapi kullanılabilir. Tiroidektomi sonrası MTK bir folliküler neoplazm olmadığı için tirotropini (TSH) baskılamak gerekmemektedir, ancak serum TSH düzeylerini ötiroid aralığında tutmak için replasman L-tiroksin gereklidir. Ayrıca, hastaların neredeyse her zaman görülen geçici hipokalsemi açısından izlenmesi gerekir; bununla birlikte, hastalar semptomatik hale gelirse veya kalıcı olarak uzun süreli hipokalsemi varsa, oral kalsiyum ve kalsitriol tedavisi endikedir (91,92,93).

2.2.8. Graves Hastalığı Tiroid Kanseri İlişkisi

Graves hastalığı (GH), hipertiroidinin en sık nedeni olup çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile gelişen otoimmün bir tiroid bezi hastalığıdır (94).

Otoimmün tiroid hastalıklarında, bağışıklık sisteminin regülasyon bozukluğu nedeniyle tiroid bezine karşı T hücre aracılı hasar gelişir bu hasar parankimin lenfositik infiltrasyonu ile tanımlanır. Bunun sonucunda hipotiroidizm veya hipertiroidizm bulgularının olduğu iki farklı klinik durum oluşur. Otoimmün tiroid

hastalıklarının prevalansı %5 civarındadır. Kadınlarda daha fazla görülmektedir. Graves hastalığında hipertiroidizmin gelişmesinden sorumlu olan TRAb, GH vakalarında yüksek oranda saptanabilir. Kansere gelişiminde inflamasyonun etkisi, Virchow'un kanser dokularında lökositleri gösterdiği 1863 yılından beri iyi bilinmektedir (95,96).

Kronik inflamasyonun onkogen sinyal yolunu aktive ederek prekanseröz lezyonlara yol açtığı belirtilmektedir. Papiller tiroid kanser örneklerinin %20-50'sinde kronik tiroidit bulunur. Perilezyonel lenfositik infiltrasyonlar benign tiroid lezyonlarından daha sık olarak PTK'larda saptanmıştır. İnflamasyonun sonucunda oluşan, yüksek sitokin ve kemokinlerin kanser gelişimde önemli bir mutasyon olan RET/PTC yeniden düzenlemesine neden olduğu bulunmuştur (3).

Otoimmün tiroid hastalıklarının tiroid kanseri etyolojisinde bulunma ihtimali ise ilk kez 1955 de araştırılmaya başlanmış olup günümüze kadar çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır (97). GH'da tiroid kanser insidansı halen araştırılmakta olup her ne kadar belirsizliğini korumakla birlikte araştırma sonuçları değişkendir (94).

Önceki bazı çalışmalarda otoimmünite nedeniyle GH'nın tiroid kanserine karşı koruyucu olduğu belirtilsede (98,99,100) yakın zamanda yapılan çalışmaların bazıları tiroid kanser insidansının artışı göstermiştir (5,94). ATA tiroid kanserinin Graves hastalığında görülme sıklığını %2 olarak belirtmiştir (5). Graves hastalığında görülen bu malignite artışı tiroid ultrasonografisinin rutin kullanılması sonucunda tiroid nodüllerinin erken saptanma olasılığının arttırması nedeniyle olabileceği belirtilmektedir (94).

Graves hastalığının mekanizmasında Anti-tiroid stimüle edici hormon reseptör antikorlarının (TRAb) tirotropin reseptörüne bağlanması sonucunda fazla üretilen tiroid hormonu tiroid bezinin hipertrofisine ve tirotoksikoza neden olur (15). Bununla birlikte artan bu antikor üretiminin hücre aktivasyonunu ve büyümesini artırdığı bunun da tümör gelişiminde hayati rol oynayan anjiyogenezi teşvik edebileceği öne sürülmüştür (9).

Kronik lenfositik tiroid infiltrasyonunun, PTK'lı hastalarda nodüler guatrı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (101).

Otoimmün bir tiroid bozukluğu olan Graves hastalığında sitokin ve kemokinler hasarın etyolojisinde yer almaktadır. T helper1 (Th1) lenfositler aktivasyon sonrası IFN-gama ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α sentezler ve tirositlerden CXCL10 (IFN-gama indüklenabilir Th1-kemokinlerin prototipi) salgılanmasını uyarır. Salgılanan CXCL10, kemokin (CX-C motifi) reseptörü 3 (CXCR3) aktive ederek spesifik hücresel yolları aktive eder ve sistemik veya organa özgü (GH, GO, Tip 1 diabetes mellitus (DM) gibi) çeşitli otoimmün hastalıkların etiyopatogenezinde yer alır. Bu nedenle CXCL10 seviyesinin artması, Th1-immün tip aktivasyonunun bir göstergesidir (102).

Graves hastalığında tiroid hücrelerinden, GO'de fibroblastlardan veya preadipositlerden CXCL10 salgılanmakta olup GH'da, hastalığın nüks etmesi durumunda ve GO'sinde serumda CXCL10 artışı saptanmıştır, tiroidektomi ve RAİ tedavisi sonrası serum düzeyi azalır, bu da GH ve GO gelişimindeki patogenetik rolünü düşündürür. Tümör mikroçevresinde inflamasyon belirleyici olup bu kemokinler ve reseptörleri(CXCR3) tümörlerde tespit edilmiş olup peritümoral inflamasyonda önemli rol alırlar. Malign hücreler, lökosit infiltratlarından salgılanan sitokinler tümör büyümesi, invazyonu ve metastazı destekleyerek kanserin doğal seyrinde belirleyici etkenlerdir. CXCR3'ün artışı çeşitli insan kanser türleri ve lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (103,104).

Yapılan bir çalışmada, metastatik olmayan PTK dokusunda CXCL10-CXCR3A mRNA konsantrasyon düzeylerinin neoplastik olmayan tiroid dokusuna göre yüksek seviyede tespit edilmesi kalıcı inflamasyonun tümoral oluşumdaki etkisini belirten hipotezleri destekler niteliktedir (105).

Bu bilgiler rehberliğinde Graves hastalığına neden olan otoimmün mekanizmaların tiroid kanseri gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Graves hastalarında tiroid kanseri gelişme mekanizmaları ve prevalansı halen araştırılmakta olup biz de çalışmamızda GH'da tiroid kanser görülme sıklığı ve risk faktörlerini saptamaya çalıştık.

3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.05.2022 tarihinde 137/08 numaralı karar ile etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. HASTA SEÇİMİ

2015-2022 tarihleri arasında SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Graves hastalığı nedeniyle takip edilirken total tiroidektomi yapılan hastalar dahil edildi. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takipli toplam 750 hastanın, hastane bilgi sisteminde kayıtlı verileri retrospektif incelenmiş olup dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 114 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN KRİTERLERİ

1. 18 Yaşından büyük olmak
2. Graves tanısı ile takipli iken opere olmak

3.3. ÇALIŞMADA DIŞLANAN HASTALARIN KRİTERLERİ

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Graves hastalığı dışında hipertiroidi tanılı hastalar
3. Sistemde laboratuvar, ultrasonografi, operasyon, post-op patoloji verilerinin herhangi birinde eksiklik bulunan hastalar
4. Opere olmamış hastalar ve daha önce farklı nedenlerle tiroid cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. DEĞERLENDİRME SIRASINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL TETKİKLER VE DİĞER PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, biyokimya sonuçları (TSH, sT4, sT3, TRAb vb), tiroid ultrasonografisi, sintigrafisi,

biyopsisi, ameliyat ve patoloji raporları, veri tabanından retrospektif olarak incelenerek çalışma formuna kaydedilmiş olup rutin poliklinik işleyişi dışında ek tetkik istenmemiştir.

Graves Hastalığı tanısı için kriterler (106);

Düşük TSH, yüksek sT3 ve sT4 ile TRAb pozitifliği, tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisinde GH'na ait bulguların varlığı, patoloji raporunda Toksik Diffüz Guatr varlığı olan hastalar alınmıştır.

Hastaların demografik özellikleri; yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara, başvuru sırasında şikayet, ailede guatr ve tiroid kanser varlığı kaydedilmiştir.

Biyokimyasal parametreleri; TSH, sT4, sT3, TRAb, anti TPO, anti TG, tiroglobulin, hemogram, sedimentasyon, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin b12, folat, vitamin d, açlık kan glukozu, HbA1c (%4 – 6), serum kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), kalsiyum, fosfor, kolesterol değerleri kaydedildi. Tiroid fonksiyonları ve tiroid antikoru, direkt kemilüminesans immunoassay kullanılarak ölçüldü. Normal aralıkları TSH: 0.27-4.20 mIU/l, sT4: 0.93-1.7 ng/dl, sT3: 2.0-4.4 ng/dl, Anti-tiroidperoksidaz antikoru (Anti-TPO): 0-34 IU/mL ve Anti-tiroglobulin antikoru (Anti-TG): 0-115 IU/mL dir.

Tiroid USG; Tiroid bezi elipsoid formülü kullanılarak hacmi (uzunluk (cm) x genişlik (cm) x kalınlık (cm) x π /6) hesaplandı, parankim ekojenitesi, heterojenitesi, kanlanması, tiroidit varlığı, nodül mevcudiyeti, nodül yeri, nodül sayısı, boyutu, ekojenitesi, tipi, çevre düzeni, kanlanması, kalsifikasyonu, halo varlığı, operasyon öncesi lenf nodu varlığı ve sayısı tespit edilip kaydedildi. Tiroid ultrasonografisi 13 MHz lineer dizi dönüştürücü ile Hitachi ® HI VISION Preirus ünitesini (Hitachi, Tokyo, Japonya) kullanma konusunda deneyimli endokrinolog tarafından tanı anında ve kontrol ziyaretlerinde yapılmıştır.

Sintigrafi bulguları; hiperaktif nodül, hipoaktif nodül, diffüz hiperplazik tiroid bezi, non homojen aktive dağılımı izlenen tiroid bezi olarak sisteme kaydedilmiştir.

İİAB; biyopsi yeri ve sonucu eklenmiştir.

Ameliyat; (total tiroidektomi, lobektomi, tamamlayıcı, subtotal),

Patoloji sonucu; primer tanısı (diffüz hiperplazi, benign nodüler hiperplazi, kronik lenfositik tiroidit, malignite), patoloji raporu malign ise; tümör tipi, alt tipi, yeri, çapı, cerrahi sınırda tümör varlığı, kapsül invazyonu, odak sayısı lenf nodu metastaz varlığı sisteme işlenmiştir.

3.5. VERİLERİN ANALİZİ

Hasta seçimi sonrasında hastaların tüm verileri bilgisayar ortamına aktarıldı. Veri analizi Windows için SPSS-22 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA®Z) kullanılarak yapıldı.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için görsel (histogramlar, olasılık grafiği) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalamalar ve standart sapmalar kullanılarak sunulurken normal dağılım göstermeyen değişkenler için median ve minimum-maksimum ya da çevrekler arası aralık (interquartile range) kullanıldı. Bazı laboratuvar bulguları ve demografik veriler gibi prediktör değişkenlerin tiroid kanseri gelişimi üzerinde anlamlı etkiye sahip olup olmadıklarını değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, sürekli değişkenler için B değeri, kategorik veriler için odds ratio (OD) ve tüm veriler için %95 güven aralığı (confidence interval) kullanılarak ifade edilmiştir. İstatiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 ($p<0,05$) olarak kullanıldı.

Tiroid volüm hesaplamasında 0,479 çarpan katsayısı kullanılmıştır (107)

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $39,9 \pm 11,3$ ve %34,2'si erkek 114 graves hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların %85,1'inde eşlik eden kronik hastalık yoktu. Tanı sırasında en sık olarak rapor edilen şikayet %33,3 oranı ile çarpıntı olup diğer klinik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların temel klinik özellikleri

	Sonuçlar (n=114)
Yaş, yıl	39,9±11,3
Cinsiyet, erkek, n (%)	39 (34,2)
Eşlik eden kronik hastalık, n (%)	
<i>var</i>	17 (14,9)
<i>yok</i>	97 (85,1)
Başlangıç semptomu, n (%)	
<i>çarpıntı</i>	38 (33,3)
<i>kilo kaybı</i>	24 (21,1)
<i>göz bulguları</i>	17 (14,9)
<i>halsizlik/yorgunluk</i>	7 (6,1)
<i>titreme</i>	5 (4,4)
<i>yok</i>	2 (1,8)
<i>diğer</i>	21 (18,4)
Sigara, n (%)	61 (53,5)
Ailede guatr öyküsü, n (%)	56 (49,1)
Ailede kanser öyküsü, n (%)	8 (7,0)

Tanı sırasında median TSH değeri 0,003, ortalama sT4 ve sT3 düzeyleri sırası ile $2,89 \pm 1,56$ pmol/L ve $10,10 \pm 6,68$ pmol/L olarak tespit edilmiş olup tüm değerler klinik tirotoksikoz ile uyumluydu. TSH reseptör antikoru $25,1 \pm 27,4$ IU/L olarak saptanmıştır. Diğer başlangıç laboratuvar özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların tanı sırasında laboratuvar özellikleri

	Sonuçlar* (n=114)
TSH, (mIU/L), median (min-maks)	0,003 (0,003-0,010)
sT4 (pmol/L)	2,89±1,56
sT3 (pmol/L)	10,10±6,68
TSH reseptör antikoru (IU/L)	25,1±27,4
25-OH-vit D₃ (ng/ml)	14,5±7,1
Lökosit sayısı, 10³/mm³	7,27±1,90
Hemoglobin, gr/dL	13,6±1,8
Trombosit sayısı, 10³/mm³	254±55,8
Kreatinin, mg/dL	0,7±0,2
ALT, IU/L	22,4±10,9
Total kolesterol, mg/dL	164,2±49,5
LDL, mg/dL	107,5±37,3
HDL, mg/dL, median (min-max)	41 (28-100)
Ferritin, ng/mL, median (min-max)	19,6 (3,2-204)

*Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen veriler median (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Tanı sırasında yapılan tiroid ve boyun ultrasonografisine göre tiroid hacmi median (interquartile range) değeri 36,4±27,7 cm³(16,6-44,4) olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların en az 73'ünde (%64,0) tiroidde en az bir adet nodül saptanmıştır. Saptanan nodüllerin çoğunluğu ikiden fazla olup en fazla sağ lob (%27,4) ve bilateral (%52,0) yerleşimli olarak tespit edilmiştir. Nodüllerin çoğu (%58,8) karışık eko morfolojisine sahipti. Aspirasyon örnekleme yapılan nodüllerde mikrokalsifikasyon varlığı ve düzensiz sınır özelliği sırası ile %5,9 ve %10,3 oranlarında izlenmiştir. Ultrason özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Başlangıç ultrason özellikleri

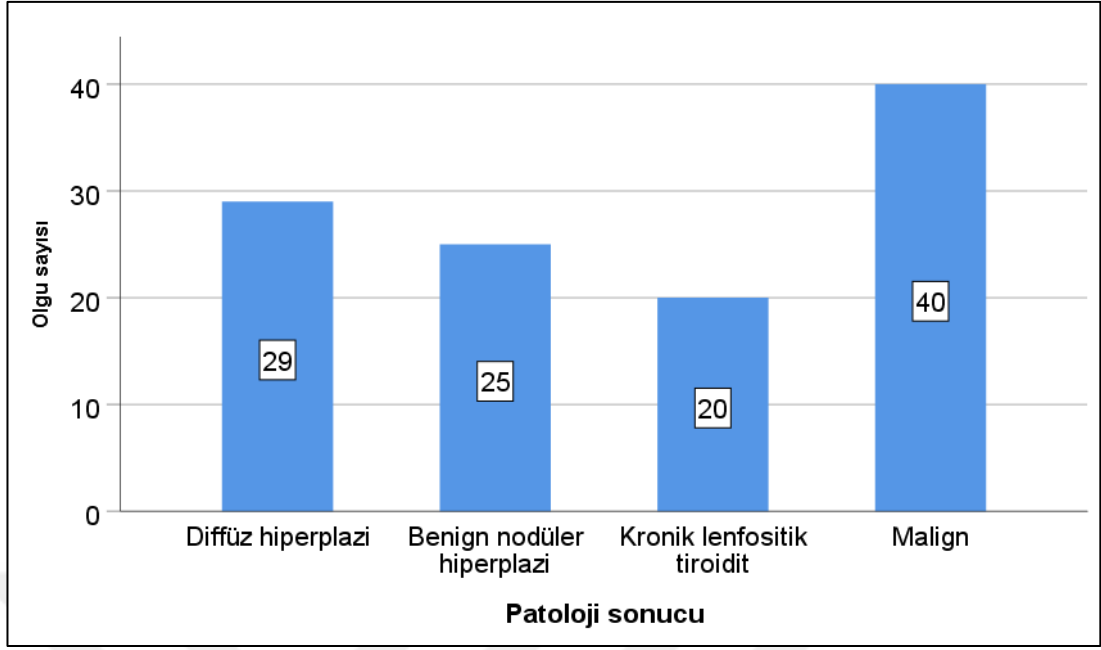
	Sonuçlar* (n=114)
Tiroid hacmi (cm³) (IQR)	36,4±27,7 (16,6-44,4)
Nodül sayısı, n (%)	
Yok	41 (36,0)
1	29 (25,4)
≥2	44 (38,6)
Nodül lokalizasyonu	
Sağ	20 (27,4)
Sol	13 (17,8)
İstmus	2 (2,7)
Sağ+sol	26 (35,6)
Sağ+sol+isthmus	12 (16,4)
En büyük nodül hacmi (cm³) (IQR)	0,23 (0,07-1,00)
Nodül morfolojisi	
Hipoekoik	9 (13,2)
İzoekoik	17 (25,0)
Hiperekoik	1 (1,5)
Anekoik	1 (1,5)
Karışık	40 (58,8)
Aspirasyon yapılan nodül kenar yapısı, n (%)	
Düzenli sınır	53 (77,9)
Düzensiz sınır	7 (10,3)
Değerlendirilmeyen	8 (11,8)
Aspirasyon yapılan nodül kalsifikasyon özelliği, n (%)	
Mikrokalsifikasyon	4 (5,9)
Makrokalsifikasyon	5 (7,4)
Yok	58 (85,3)
Değerlendirilmeyen	1 (1,5)
Aspirasyon yapılan nodül periferi halo varlığı, n (%)	4 (5,9)
Preoperatif patolojik lenfadenopati varlığı, n (%)	3 (4,4)

Not: Küsüratlarda yukarı yuvarlama kullanıldığı için yüzdelik dilimlerin toplamı 100 olmayabilir.

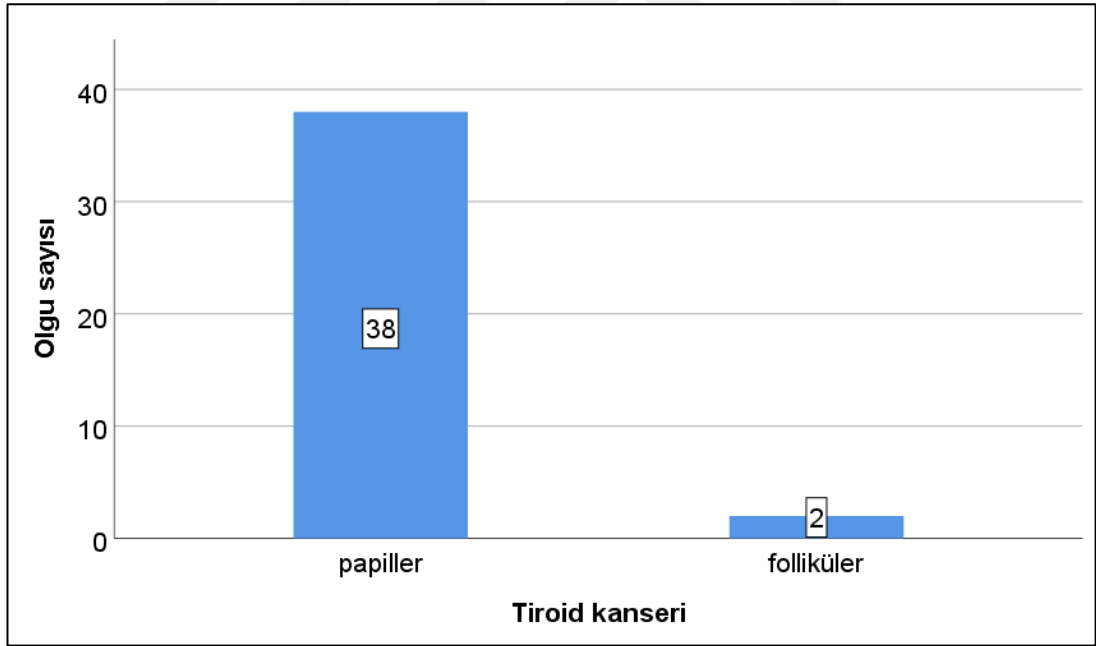
Tablo 9. Tiroid kanseri saptanan olguların patoloji özelliklerinin özeti

	Sonuçlar* (n=40)
Tümör maksimum çapı (cm), (min-maks)	0,7 (0,1-8,0)
Nodül lokalizasyonu	
<i>Sağ</i>	21 (52,5)
<i>Sol</i>	10 (25,0)
<i>İsthmus</i>	2 (5,0)
<i>Sağ+sol</i>	6 (15,0)
<i>Sağ+sol+isthmus</i>	1 (2,5)
Multifokalite, n (%)	12 (30)
Cerrahi sınır pozitif, n (%)	1 (2,5)
Kapsül invazyonu, n (%)	2 (5)

Bir olguya lobektomi yapılırken kalan 113 olguya total tiroidektomi yapılmıştır. Olguların %35,1'i (n=40) malign olarak saptanırken %25,4'ü (n=29) diffüz hiperplazi, %21,9'u (n=25) benign nodüler hiperplazi, %17,5'i (n=20) kronik lenfositik tiroidit olarak raporlanmıştır (şekil 1). Malign çıkan olguların histolojik olarak %95'i (n=38) papiller tiroid kanseri, kalan %5'i (n=2) folliküler tiroid kanseri olarak tespit edilmiştir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Patoloji sonuçları



Şekil 2. Patoloji sonucuna göre tiroid kanseri histolojik alt tipi dağılımı

Opere olan Graves hastalarında malignite gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörlerin etkisi univariate logistic regresyon analizi ile test edilmiştir. Cinsiyet

(p=0,269), ailede guatr öyküsünün olması (p=0,985), ailede kanser öyküsünün olması (p=0,176), sigara alışkanlığı (p=0,581), tiroid hacmi (p=0,284), baskın nodülün hacmi (p=0,251), anti-TPO (p=0,278) ve TSH reseptör antikoru (p=0,844)düzeylerinin tiroid kanseri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Ancak >65 yaş üzerinde olmanın tiroid kanseri gelişimi üzerinde etkisi anlamlı düzeyde olarak saptandı (OR:2,22, %95CI: 1,015-4,865, p=0,046)(Tablo 5).

Tablo 10. Opere olan Graves hastalarında malignite gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörlerin univariate logistic regresyon analiz ile değerlendirilmesi

	B değeri	OR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet, ref: erkek	0,473	1,60	0,694-3,710	0,269
Yaş, ref: <65	0,799	2,22	1,015-4,865	0,046
Sigara, ref: içmiyor	0,217	1,24	0,575-2,686	0,581
Tiroid hacmi, ref: <35cm³	-0,460	0,631	0,272-1,465	0,284
Nodül hacmi (cm³)	0,093	1,097	0,936-1,286	0,251
Ailede guatr öyküsü, ref: yok	-0,008	0,992	0,427-2,305	0,985
Ailede kanser öyküsü, ref: yok	1,034	2,812	0,630-12,563	0,176
TSH reseptör antikoru (IU/L)	0,001	1,001	0,988-1,015	0,844
Anti-TPO (IU/mL)	-0,001	0,999	0,998-1,001	0,278

Kısaltmalar: OD; odds ratio, CI; confidence interval, TPO; thyroid peroxidase.

5. TARTIŞMA

Toksik diffüz guatr olarak da bilinen hipertiroidinin en sık nedeni olan Graves hastalığı, genetik, endojen ve çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Her yaşta görülmekle birlikte en fazla 30-60 yaş arasında kadınlarda görülür (15,17). Graves hastalığının etiopatogenezinde; genetik yatkınlık %79, çevresel faktörler ise %21'ini oluşturur (17). GH, TSH reseptörüne karşı gelişen antikorların TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hormon sentezini arttırması sonucunda gelişmektedir (6). Tiroid bezinin yanı sıra birçok organı da etkilemektedir (15). GH sıklıkla tirotoksikoz, difüz guatr, infiltratif orbitopati ve dermatopati ile karakterizedir (17). Tiroid kanserleri, dünya çapında tüm kanserin %2,1'ini oluşturan en yaygın endokrin malignitedir (36). GH'da tiroid kanser gelişimi, muhtemelen GH'nın otoimmünitesine veya anormal konakçı bağışıklık sistemi toleransına bağlıdır (108). Staniforth ve arkadaşlarının yaptığı yakın tarihli bir meta-analizde GH'da genel popülasyona göre kabaca 2,5 kat daha yüksek tiroid kanseri oranı bulmuştur (8). Yapılan başka bir çalışmada GH tanısı konulduktan sonraki ilk 3 yıl içinde tiroid kanseri riski GH olmayan hastalara göre 16 kat daha fazla bulunmuş (4).

Stoynova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH'larının %70'i 40 yaş üzerindeki hastalar ve yaş ortalaması $41,7 \pm 13,8$ olduğu bulunmuş (109). Yine benzer şekilde ülkemizde yapılan farklı bir çalışmada Graves hastalığı nedeniyle tiroidektomi yapılan hastaların %25,5'i erkek, %74,5'i kadın ve yaş ortalaması $41,3 \pm 12,6$ olarak bulunmuş (39).

Çalışmamızda, tanı sırasında klinik tirotoksikoz ile uyumlu, TSH reseptör antikoru pozitif ve cerrahi tedavi yapılan 114 Graves hastası incelenmiştir. GH'nın genel epidemiyolojisine benzer şekilde hastaların yaş ortalaması $39,9 \pm 11,3$ ve %65,8 i kadındır ve K / E oranı 2/1 olarak saptanmıştır (110,111).

Wémeau ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada GH'larında en sık semptom çarpıntı ve kilo kaybı olarak bulunmuş (15). Yapılan başka bir çalışmada kilo kaybı %60,7 ile en sık görülen semptom iken çarpıntı %50,8 oranında dördüncü sırada yer almıştır (112). Bizim çalışmamızda en sık semptom çarpıntı olup %33,3

oranında görülmüştür, ikinci sırada kilo kaybı %24 ile üçüncü sırada göz bulguları %14,9 olarak bulunmuştur.

Sigara, Graves hastalığının etyolojisinde risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmekte olup GO gelişimini kolaylaştıran ve daha sık nüks ile ilişkilendirilmektedir (18,113). GH'da aile öyküsü ve sigaranın hastalık riskini 6 kat artırdığı gösterilmiştir (114). Stoyanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH'da sigara içme oranı %69 olarak bulunmuş (109). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sigara içme oranı %53,5 olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda Graves hastaları yaş ortalaması 39,9 olması genç yaş hasta grubunda bulunmaları nedeniyle kronik ek hastalığı olan hasta sayısı %14,9 olarak düşük miktarda tespit edildi.

Tüm hastalarımız; Graves hastalığı tanısı konulan ve farklı nedenlerle (antitiroid ilaçlara yanıt alınamaması, yan etki gelişmesi, radyoaktif iyot ile tedavi edilememesi, nüks gelişmesi, USG ve İİAB ile malignite şüphesi veya malignite tespit edilmesi vs.) cerrahi tedavi yapılan hastalardan oluşmaktaydı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda GH'da tiroid kanser görülme sıklığı artmıştır. Bunun muhtemel nedeni etyolojisinde yer alan etmenlerin artması veya hastaların yakın takibi detaylı tetkikler, nodül saptanması durumunda ileri histolojik incelemeler ve cerrahi tedavinin sık tercih edilir olmasından kaynaklanıyor olabilir (115,116).

Graves hastalığının tiroid kanser etyolojisinde yer alma ihtimali, nodül birlikteliği ve nodül mevcudiyetinde risk artışı olup olmadığı (117) tiroid nodüllerinin toplumda sık görülmesi nedeniyle önemlidir ve araştırılmaktadır. Dayanan ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada GH tanısı alan hastaların %48,9'unda tiroid nodülü saptanmış (39), Berker ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise Graves hastalığında palpabl tiroid nodüllerinin prevalansı %25 ile %45 arasında değiştiği bulunmuştur (118).

Graves hastalığında tiroid nodülü görülme sıklığı ve tiroid nodülleri tiroid kanseri için bağımsız risk faktörü olabilir mi? sorusunun cevabı için literatüre baktığımızda; nodüllerin çoğu iyi huylu olmasına rağmen %5'i maligndir (119), ilerleyen yaşla birlikte tiroid nodülleri ve multinodülerite prevalansı artmaktadır

(120). Ren ve ark. yaptığı çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen 423 GH'da tiroid kanseri %13,7, bunun %4'ü insidental olarak saptanmış. GH'larının %22,7'sinde USG ile tiroid nodülü bulunmuş. Malign GH'da nodül insidansı %47,9 olup nodüler GH'da yüksek malignite riski olduğu görülmüş (121).

Çin'de Wanying Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tiroid nodüllerinin insidansı %20-35 olup, bunların %7-15'i malign bulunmuştur (122).

Ülkemizde Keskin ve ark yaptığı çalışmada GH'da tiroid nodülü sıklığı %51,2, postoperatif patoloji spesmenlerinde tiroid kanseri %28,1 olarak saptanmış, GH'da, tiroid nodülü olanlarda tiroid kanseri görülme sıklığı %38 olarak bulunmuştur (111). Belfiore ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise palpabl tiroid nodülü olan GH'da tiroid kanseri oranı %2 ile %46 arasında sonuçlanmıştır (123).

Mishra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodülü olan hastaların ortalama yaşı 40,2 ve erkek/kadın oranı 1:2,2, Graves hastalığında tiroid kanserinin genel insidansı %6,2, GH'da nodülü olan vakalarda insidans ise %17,1 olarak bulunmuş (124).

Papanastasiou ve arkadaşlarının derlediği bir çalışmada GH da %37 oranında tiroid nodülü saptanmış olup bu grupta kanser prevalansı %22 olarak bulunmuştur ve bu nodül saptanmayan grupta görülen kanser prevalansından (%5.1) 4 kat fazladır. GH'da tiroid kanserinin genel prevalansı %7, tiroid nodüllerinin varlığında %23, yokluğunda %5 olarak bulunmuş (110).

Eunice You ve ark yaptığı çalışmada 66 Graves hastasında %77 oranında tiroid nodülü saptanmış, bu nodüllerin %50'si multinodüler bulunmuş. %55 hastada tiroid kanseri bulunmuş. Bunlar daha önce literatürde bildirilen %2,3 ila %45,8 (ortalama %16,9) oranlarıyla uyumlu olarak değerlendirilmiş (125).

Bizim çalışmamızda %64 oranında tiroide en az bir adet nodül saptanmış olup, bu nodüllerin %52'si multinodülerdir. Literatürde GH 'da nodül bulunma oranı %30 civarında olup, bizim çalışmamızda saptanan nodül oranı birçok çalışmanın önemli ölçüde üzerindedir. Bunun sebebi tiroid nodül sıklığının her geçen gün artmasından kaynaklanabilir.

Papanastasiou ve arkadaşlarının derlediği aynı çalışmada en az bir tiroid nodülü saptanan grupta, soliter tiroid nodülü olanlarda %28,8, multipl tiroid nodülü saptananlarda %18,3 tiroid kanseri saptanmıştır (110).

Graves hastalığında nodül bulunması durumunda tiroid kanseri artışı bilinen bir gerçek olup (110), bizim çalışmamızda nodüler Graves hastalarında tiroid kanseri %43 oranında bulunmuş olup literatürdeki genel orandan yüksek saptanmıştır.

Otopside 51 vakadan oluşan farklı bir çalışmada olguların %54,1'inde malign nodüller sağ tiroid lobundan, %43,1'i sol tiroid lobundan %9'u ise her iki lobda bulunmuş. Bu tiroid kanserlerinin %92'si papiller tiroid kanseri şeklinde raporlanmış (126). Bizim çalışmamızda saptanan malign nodüllerin lokalizasyonu literatüre benzer şekilde %52,5'i sağda, %25 solda, %17,5 her iki lobda saptanmıştır.

GH'da nodül ve ultrason bulgusu olmamasına rağmen tiroid kanseri saptanabilmesi, GH'ı tanısı konulduktan sonra hastalar raslantısal tiroid kanseri ihtimali nedeniyle dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi nodül varlığında ise yakın takibe alınması önerilmektedir (127,128). Ren ve ark çalışmasında %4 insidental tiroid kanseri saptanmış (121). Koh ve arkadaşları, GH'da tiroid kanser oranını %5,2 olarak bildirmişlerdir (129). Miccoli ve arkadaşları, Graves hastalarının %8,7'sinde rastlantısal tiroid kanseri bildirmiştir (130). Yapılan başka bir çalışmada Graves hastalarında tiroid kanseri %16,8 olarak bulunmuş (9). Bizim çalışmamızda GH'larında tiroid kanser oranı %35,1 olup hiç nodül olmayan hastaların %19,5'inde insidental olarak tiroid kanseri saptanmıştır, literatürdeki orandan yüksek bulunmuştur. Nodül bulunan hastalardan %43'ünde tiroid kanseri tespit edilmesi ile Graves hastalığında tiroid kanser gelişme ihtimalinin artması ve nodül varlığında kanser riskinin daha fazla arttığını gösteren çalışmalarla örtüşmektedir (110). Bunun sebebi Graves tanısı alan hastalarımızın yakın takibi ve nodül saptandığında bilgi ve tecrübe açısından donanımlı hekimlerden oluşan endokrin kliniğinde USG ile yeterli sıklıkta değerlendirilmesinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Amerikan Tiroid Derneği (ATA), GH'larının %2'ye kadarında tiroid kanserinin ortaya çıktığını belirtmektedir, bizim çalışmamızda GH'larında görülen yüksek tiroid kanser insidansı, yalnızca cerrahi tedavi edilmiş hastaların

seçilmesinden kaynaklı olup genel GH'da görülen tiroid kanser oranını yansıtmamaktadır.

Graves hastalarında insidental saptanan kanser tipleri incelendiğinde; You ve ark yaptığı çalışmada Nodüler Graves hastalığında kanser riski %40 olarak saptanmış ve tiroid nodüllerinin %55 i histopatolojik tanısı PTK olarak raporlanmış (125). Weber ve ark yaptığı çalışmada Graves hastalarında nodül varlığının %42 PTK riski taşıdığı bulunmuş (131), Ergin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodüler GH'larının %42'sinde PTK bulunurken, tüm GH'da bulunan prevalans %26 olup, bu bulgu bildirilen en yüksek yaygınlıklardan birisi olmuş (132). Staniforth ve ark yaptığı 33 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde Graves hastalığı tanısı alan 10.594 hastanın 498 inde (%4,7) tiroid kanseri bildirmişler. Bu hastaların 325 inde histolojik tanı %88 papiller, %10 folliküler, %0,6 medüller, %0,6 karışık (papiller+folliküler), %0,3 anaplastik olarak bulunmuş (8). Yapılan başka bir çalışmada GH'da tiroid kanserinin %85'inden fazlası PTK olarak bulunmuş (133). Papiller ve foliküler kanseri içeren DTK, tüm tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu (>%90) oluşturur (55). Bizim çalışmamızda malign çıkan olguların histolojik olarak %95'i papiller tiroid kanseri, kalan %5'i folliküler tiroid kanseri olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamız papiller tiroid kanseri görülme yüzdesi açısından literatürün genelinden fazla olup, %96,6 oranında papiller tiroid karsinomu saptamış olan Ren ve ark yaptığı çalışma ile benzer bulunmuştur (121).

Mikrokalsifikasyonlar kanserle ilişkili olup, makrokalsifikasyonlar ise genellikle iyi huyludur (134). Malign nodüllerde yaklaşık %40, benign nodüllerde yaklaşık %20 kalsifikasyon bulunmaktadır (135). Bizim çalışmamızda tiroid nodüllerinde mikrokalsifikasyon %5,9 oranında bulunmuştur.

Graves hastalarında malignite gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörlerden yaş, cinsiyet, ailede kanser öyküsü, sigara, tiroid hacmi, baskın nodülün hacmi ve antikorların etkisi incelendiğinde;

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine dayanarak Ferlay ve arkadaşlarının tüm dünyadaki kanser insidanslarını derledikleri bir çalışmada, tiroid kanserinin kadın cinsiyette erkeklerden 3 kat fazla olduğu görülmüştür (36). Otopsi yapılan 51 vakadan oluşan farklı bir çalışmada tiroid kanseri erkeklerde %33 olarak saptanmış

olup kadınlardan 5 kat fazla bulunmuş (126). Eunice ve arkadaşları tarafından 66 cerrahi ile tedavi edilmiş GH'nı içeren çalışmada cinsiyet, yaş, ameliyat öncesi nodül boyutu ve tiroid boyutu gibi klinikodemografik özellikler ile malignite arasında anlamlı ilişkili saptanmamış (125). Ülkemizde yapılan 2 farklı çalışmada da Erkek cinsiyette tiroid kanseri insidansında kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (39,111). Yapılan bazı çalışmalarda tiroid kanserinin cinsiyete göre dağılım farklılığı tespit edilse de (136), bizim çalışmamızda cinsiyetin tiroid kanseri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Yoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Graves Hastalığı olan tiroid kanserli hastaların aile öyküsü %5,7 olarak saptanmış (94). Bizim çalışmamızda ailede sporadik tiroid kanser öyküsünün olması %7,0 olarak saptanmış olup tiroid kanseri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı görülmüştür.

Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde tiroid kanserlerinin önemli bir oranının (Amerika Birleşik Devletleri'nde >%40) obezite ve sigara içimi gibi çevresel faktörlere ilişkili olabileceğini göstermektedir (69). Ancak sigara içmeyenlerde tiroid kanser riskinin azaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (137), yine sigara içmeyenlerle tiroid kanser riskinde değişiklik bulunmadığını ve halen sigara içenlerde riskin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18,138). Premoli ve arkadaşlarının yaptığı 193 DTK'li GH'sında sigara içme oranı %20 olarak saptanmış olup, 386 DTK tanılı GH olmayanlarda sigara içme oranı %24,1 olup benzer oranda bulunmuştur ve sigaranın DTK'ne karşı koruyucu olmadığını gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda sigara alışkanlığının tiroid kanseri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Tiroid kanser insidansının nodül boyutu ile arttığını gösteren çalışmalarda mevcut olmakla birlikte (140), tiroid nodülünün boyutu ile değişen oranlarda kanser riski saptanan araştırmalar da mevcuttur (141). Yapılan bir çalışmada multipl ve küçük nodüller tiroid kanseri için bağımsız risk taşıdığı, solid nodül ve solid komponentler içeren 1 cm üzerindeki kistik nodüllerinde İİAB ile değerlendirilmesi önerilmekte olsa da (142), bizim çalışmamızda mevcut hastaların nodul boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunmamış olup aynı zamanda tiroid hacminin ve

baskın nodülün hacminin de tiroid kanseri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır.

Bayrak ve ark.'nın yaptığı çalışmada, malign nodüllerin solid iç yapı, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve düzensiz sınır ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir(143). Bryan ve ark. yaptığı çalışmada papiller tiroid kanseri saptanan nodüllerin %86'sı hipoekoik, %7'si izoekoik, %6'sı karışık ekojenitede, %2'si ise hiperekoik olarak bulunmuş (144). Bizim çalışmamızda graves hastalarında saptanan nodüllerin %58'i karışık ekojenitede, %25'i izoekoik, %13'ü hipoekoik %1.5 hiperekoik ve %1.5 anekoik olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda nodüllerin başlangıçtaki USG özellikleri değerlendirilmiş olup, papiller tiroid kanseri saptanan olgulardaki nodüllerin ekojenite durumu değerlendirilmemiştir.

Ren ve ark yaptığı çalışmada Graves hastalarında tiroid kanseri için risk faktörleri araştırılmış olup Kalsifikasyon paterni, nodüllerde kan akımı malignite ile ilişkili iken, soliter nodüllerde ve çoklu nodüllerde, hastalık süresi ve nodül çapı, tiroid kanseri varlığını tahmin etmeye yardımcı olmamış (121).

Tiroid kanserinde otoimmünite suçlanan etyolojik etkenlerdendir. TRAb'nın tirotropin reseptörüne bağlanması ile çeşitli büyüme faktörleri düzenlenmesi tümör oluşumunu ve anjiyogenezi uyarır (145). GH'larında yüksek TRAb pozitifliği yanı sıra dünya çapında %60-80'inde anti-TPO ve anti-Tg otoantikörleri da pozitifdir (146). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmamda pozitif TPOAb testleri ile tiroid kanser prevalansı arasında hiçbir ilişki bulunamamış (147). Rakıb ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yüksek düzeyde anti-tiroid antikörlerinin (Tg-Ab+TPO-Ab) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiş (148). Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif tiroid antikörlerinin tiroid karsinomu için bir göstergesi olmadığı saptanmış (149). Ülkemizde yapılan GH'da TRAb düzeylerinin tiroid kanseri gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalardan birisinde Ergin ve ark. cerrahi olarak tedavi edilen 248 GH'da tiroid stimüle edici immünoglobulin (TSI) titreleri ile DTK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamadı (132). GH'da tiroid kanseri artışından, artan TRAb seviyesinin sorumlu olduğu öne sürülmüş olsa da; Çağlar ve ark. yaptığı çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak TRAb düzeyinin düşüklüğü tiroid kanserinin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuş. Bu

farklı sonuç TRAb'ın tiroid folikülleri üzerindeki değişken biyolojik etkileri ve TSH reseptörlerine farklı bağlanma paterninin neden olabileceği düşünülmüş (111). Bizim çalışmamızda anti-TPO antikoru ve TSH reseptör antikoru düzeylerinin tiroid kanseri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır.

Graves hastalığında nodül sıklığı ve tiroid kanserinin yaşla ilişkisi incelendiği çalışmalarda, yaştan papiller tiroid kanserinde prognostik faktör olarak kullanıldığı saptanmış olup PTK tanılı hastalardan 55 yaşının altında olanların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiş (150). Yaş ile nodül saptanma oranının değerlendiren çalışmalardan birinde 60 yaş üstü olguların %53'ünde en az bir nodül saptanmış olup daha genç hastalarda nodül daha az saptanmış. Bu hastalardan nodül varlığında tiroid kanseri tanısı alanlar nodül olmadan kanser tanısı alanlardan 3 kat fazla bulunmuş (151). Bessey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 45 yaş üstü hastalarda tiroid kanser insidansı artmış saptanmış (152). Yapılan başka bir çalışmada 65 yaşın üstünde tiroid kanser vakaları artmış bulunmuş (153). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH'da kanser riski 65 yaş ve üstü hastalarda 13,4 kat artış gösterdiği bulunmuştur (4). Tiroid nodüllerinde malignite riskinin yaşla arttığını gösteren çalışmalara (111) benzer şekilde bizim çalışmamızda da 65 yaş üzerinde olmanın tiroid kanseri gelişimi üzerinde etkisi anlamlı düzeyde saptandı.

Valeria ve ark. yaptığı çalışmada hipoekojenite, mikrokalsifikasyonlar, düzensiz sınır, mikrolobüle veya infiltratif kenarlar ve genişliğinden daha uzun şekil gibi nodüllerin çeşitli özellikleri malignite riski ile ilişkili bulunmuştur (154). Eunice ve arkadaşları tarafından yapılan 66 cerrahi ile tedavi edilmiş nodüller GH'larında malignite oranının %55 olarak saptandığı çalışmada nodüllerin hipoekojenitesi %23, mikrokalsifikasyon varlığı %23, düzensiz sınır özelliği %4 olarak saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda hipoekojenite %13, mikrokalsifikasyon %5,9, düzensiz sınır %10,3, olarak saptanmış olup literatürden daha düşük malign özelliklere sahip olmasına rağmen daha yüksek malignite oranı saptanmıştır. Bu durum bize GH tanısı konulduktan sonra hastaların daha yakın takip edilmesi, nodül saptanması durumunda tedavi seçeneklerinden tiroidektominin daha erken düşünülebileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza yalnızca opere edilen Graves hastaları dahil edilmesi nedeniyle sonuçlar tüm Graves hastaları için genellenememektedir. Bu doğal olarak bir seçim yanlılığına neden olmaktadır.

Tiroid malignitesi genellikle benign tiroid hastalığı olan hastalarda görülür. Benign tiroid hastalığı olanlar tiroid kanseri açısından şüpheli bir bulgu saptandığında yakın takibe alınmalıdırlar.

Graves hastalarına yıllık tiroid USG önerilerek, nüksü, nodül ve PTK'nin erken teşhisini kolaylaştırılabilir.

Graves tanısı alan hastalarda nodül varlığında yaş ilerledikçe takip sıklığı artırılması planlanabilir.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında; tüm hastaların GH tanılı olup tedavi olarak cerrahinin seçilmiş olması, TRAb pozitif olması ve histopatolojik olarak değerlendirilmiş olması, GH tanısı net olmayan hastaların bu çalışmaya dahil edilmemesi bulunmaktadır.

Yıllar içerisinde tiroid kanserinde artış saptanması tanısal yöntemlerin daha sık kullanımından mı yoksa etyolojisindeki risk faktörlerinin artışından mı kaynaklandığı ile ilgili soru işaretleri devam etmektedir ve açıklığa kavuşması için daha geniş çaplı araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Graves hastalarında palpabl tiroid nodülü veya palpabl olmayan nodülün ultrasonografik tespiti tiroid kanseri olasılığını artırması nedeniyle bu gibi durumlarda, tiroid nodülleri kanser göstergeleri açısından detaylı tetkik edilmeli, tiroid kanserini belirlemek için her şüpheli nodül için İİAB yapılması planlanabilir. Bu mümkün değilse, bu hasta grubunda tiroid kanserinin yetersiz teşhisini önlemek için öncelikli cerrahi tedavi düşünülebilir.

Çalışmalar çoğunlukla opere edilen GH'larında yüksek tiroid kanser insidansını gösterse de bu GH tümü için geçerli değildir. GH da kanser riskinin tespiti için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med 2016;375:1552–65.
- 2- Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies. Horm Metab Res 2015;47:727–34.
- 3- Silvia Martina Ferrari , Poupak Fallahi , Giusy Elia , Francesca Ragusa , Ilaria Ruffilli , Sabrina Rosaria Paparo , Alessandro Antonelli 7Thyroid autoimmune disorders and cancer. Semin Cancer Biol. 2020 Aug;64:135-146, doi:10.1016/j.semcancer.2019.05.019
- 4- Chen YK, Lin CL, Chang YJ, et al. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. Thyroid. 2013;23(7):879–884.
- 5- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee M.C, Laurberg P, Maia A.L, Rivkees S.A, Samuels M, Sosa J.A, Stan M.N, Walter M.A, 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis
- 6- Graves' diseaseTerry F Davies 1 2 3, Stig Andersen 4, Rauf Latif 5 6, Yuji Nagayama 7, Giuseppe Barbesino 8, Maria Brito 9, Anja K Eckstein 10, Alex Stagnaro-Green 11, George J Kahaly 12
- 7- Laura Fugazzola 1, Carla Colombo, Michela Perrino, Marina Muzza, Papillary thyroid carcinoma and inflammation, 2011 Dec 16;2:88., doi: 10.3389/fendo.2011.00088. eCollection 2011.
- 8- Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: a meta-analysis. Int J Surg 2016; 27: 118-125.
- 9- Yogesh More, Aly Bernard Khalil, Huda Mustafa, Manjiri Gupte, Musa al abbadi, Doua Elamin, Luay Aziz, Shaikh Irfan Basha, Thyroid cancer in patients undergoing surgery for hyperthyroidism, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.03.002> Reference: YAJOT 2187 To appear in: American Journal of Otolaryngology--Head and Neck Medicine and Surgery Received date: 11 January 2019
- 10- García-Jiménez C, Santisteban P.TSH signalling and cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(5):654-71.
- 11- Maria D'Agostino 1, Marialuisa Sponziello, Cinzia Puppini, Marilena Celano, Valentina Maggisano, Federica Baldan, Marco Biffoni, Stefania Bulotta, Cosimo Durante, Sebastiano Filetti, Giuseppe Damante, Diego Russo,Different expression of TSH receptor and NIS genes in thyroid cancer: role of epigenetics, 2014 Jan 30;52(2):121-31. doi: 10.1530/JME-13-0160. Print 2014 Apr.

- 12- Binod Pokhrel, Kamal Bhusal 1 Graves Disease In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, 2022 Jun 22.
- 13- Alvarez, Alexandra L.; Mulder, Michelle; Handelsman, Rachel S.; Lew, John I.; Farra, Josefina C. (2020). High Rates of Underlying Thyroid Cancer in Patients Undergoing Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *Journal of Surgical Research*, 245(), 523–528. doi:10.1016/j.jss.2019.07.048
- 14- Taylor, Peter N.; Albrecht, Diana; Scholz, Anna; Gutierrez-Buey, Gala; Lazarus, John H.; Dayan, Colin M.; Okosieme, Onyebuchi E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, (), –. doi:10.1038/nrendo.2018.18
- 15- Jean-Louis Wémeau 1, Marc Klein 2, Jean-Louis Sadoul 3, Claire Briet 4, Fritz-Line Vélayoudom-Céphise 5, Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors, 2018 Dec;79(6):599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002. Epub 2018 Sep 11.
- 16- A. Daukša , 2 J. Makštienė , 3 V. Šarauskas , 3 and D. Veličkienė SPORADIC MEDULLARY THYROID CANCER IN 1GRAVES DISEASE
- 17- Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, Patrizio A, Giusti C, Gonnella D, Cristaudo A, Foddìs R, Shoenfeld Y, Fallahi P, Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>.
- 18- Wilmar M Wiersinga 1 Smoking and thyroid, 2013 Aug;79(2):145-51. doi: 10.1111/cen.12222. Epub 2013 May 11.
- 19- Sharma, A. and M.N. Stan, Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*, 2019. 94(6): p. 1048-1064.
- 20- Kahaly GJ, Diana T. TSH receptor antibody functionality and nomenclature. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 28
- 21- Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Hormone and metabolic research* 2018;50: 853-862.
- 22- Rotondi M., Virili C., Pinto S., et al. The clinical phenotype of Graves' disease occurring as an isolated condition or in association with other autoimmune diseases. *Journal of Endocrinological Investigation* . 2020;43(2):157–162. [PubMed] [Google Scholar]
- 23- Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, Mombaerts I, Salvi M, Stan MN. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022 Dec;32(12):1439-1470. doi: 10.1089/thy.2022.0251. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36480280 Free PMC article.
- 24- Chin YH, Ng CH, Lee MH, et al.. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93(4):363–374

- 25- Smith TJ, Janssen J.. Insulin-like growth factor-i receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2019;40(1):236–267.
- 26- C. Kamath, 1 M. A. Adlan, 1 and L. D. Premawardhana 1, 2 , *,The Role of Thyrotrophin Receptor Antibody Assays in Graves' Disease, 2012 Apr 19. doi: 10.1155/2012/525936
- 27- Carlos E. Builes-Montaña;Luis A. Rodriguez-Arrieta;Alejandro Román-González;Carolina Prieto-Salazarriaga;Jose C. Alvarez-Payares;Carlos A. Builes-Barrera;Clara M. Arango-Toro; (2021). Therapeutic plasmapheresis for the treatment of thyrotoxicosis: A retrospective multi-center study . *Journal of Clinical Apheresis*, (), –. doi:10.1002/jca.21927
- 28- Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods; systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):107-113.
- 29- Shivangi Nikhil Dwivedi 1, Tejas Kalaria 2, Harit Buch 3 Thyroid autoantibodies, *J Clin Pathol.* 2023 Jan;76(1):19-28. doi: 10.1136/jcp-2022-208290. Epub 2022 Oct 21.
- 30- Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, Terasaki J, Amino N, Hanafusa T. Use of color Doppler ultrasonography to measure thyroid blood flow and differentiate Graves' disease from painless thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):120-126
- 31- Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, Wallin G 2005 Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 15:1279-1286
- 32- Brito JP, Castaneda-Guarderas A, Gionfriddo MR, Ospina NS, Maraka S, Dean DS, Castro RM, Fatourechi V, Gharib H, Stan MN, Branda ME, Bahn RS, Montori VM 2015 Development and Pilot Testing of an Encounter Tool for Shared Decision Making About the Treatment of Graves' Disease. *Thyroid* 25:1191-1198.
- 33- Amanda R Doubleday 1, Rebecca S Sippel 1 Hyperthyroidism,DOI: 10.21037/gs.2019.11.01, 2020 Feb;9(1):124-135.
- 34- W, Penpong N, Sangsri C, Incidence and treatment outcomes of Graves' disease in Thailand: a single-center retrospective observational study.*Kanokwongnuwat.Thyroid Res.* 2022 Dec 19;15(1):24. doi: 10.1186/s13044-022-00142-4.
- 35- Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994- 1001
- 36- Ferlay, Jacques; Soerjomataram, Isabelle; Dikshit, Rajesh; Eser, Sultan; Mathers, Colin; Rebelo, Marise; Parkin, Donald Maxwell; Forman, David; Bray, Freddie (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210

- 37- Kara F, Keskinlik (ed). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_I_istatistikleri_2017.pdf
- 38- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: 2783-2795
- 39- R Dayanan 1, A Bilen, T Demirci, S Ciftel, E Ciftel, F Mercantepe, E Onalan, I Capoglu, H Bilen Investigation on the prevalence of thyroid cancer in Graves' patients in northeastern part of Turkey: is surgery a better option for patients with Graves' disease who develop antithyroid drug-related major adverse events? Affiliations expand PMID: 35647837 DOI: 10.26355/eurrev_202205_28851
- 40- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209- 249
- 41- Çınar A, Arslan N. The Management of Anti-thyroglobulin Antibody Elevation in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Semin.* 2021;7(1):63–9.
- 42- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803
- 43- DeVita VT, Lawrence TS, Steven A. Rosenberg. *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Thyroid tumors. 11th edition. Philadelphia. Wolter Kluwer; 2018. p.2358-2372
- 44- Antónia Afonso Póvoa; Elisabete Teixeira; Maria Rosa Bella-Cueto; Rui Batista; Ana Pestana; Miguel Melo; Thalita Alves; Mafalda Pinto; Manuel Sobrinho-Simões; Jorge Maciel; Paula Soares; (2021). Genetic Determinants for Prediction of Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers*, (), -. doi:10.3390/cancers13092048
- 45- Gabriella Pellegriti 1, Francesco Frasca, Concetto Regalbuto, Sebastiano Squatrito, Riccardo Vigneri, Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors, 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212. Epub 2013 May 7.
- 46- Medici, M.; Kwong, N.; Angell, T.E.; Marqusee, E.; Kim, M.I.; Frates, M.C.; Benson, C.B.; Cibas, E.S.; Barletta, J.A.; Krane, J.F.; et al. The variable phenotype and low-risk nature of RAS-positive thyroid nodules. *BMC Med.* 2015, 13, 184. [CrossRef] [PubMed]
- 47- Fukahori, M.; Yoshida, A.; Hayashi, H.; Yoshihara, M.; Matsukuma, S.; Sakuma, Y.; Koizume, S.; Okamoto, N.; Kondo, T.; Masuda, M.; et al. The association between RAS gene mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: New insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid* 2012, 22, 683–689. [CrossRef] [PubMed]
- 48- Jang, E.K.; Song, D.E.; Sim, S.Y.; Kwon, H.; Choi, Y.M.; Jeon, M.J.; Han, J.M.; Kim, W.G.; Kim, T.Y.; Shong, Y.K.; et al. NRAS Codon 61 Mutation Is Associated with Distant Metastasis

- in Patients with Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2014, 24, 1275–1281. [CrossRef] [PubMed]
- 49- Maksymilian Ludwig 1, Bartłomiej Ludwig 1, Agnieszka Mikuła 1, Szymon Biernat 1, Jerzy Rudnicki 1, Krzysztof Kaliszewski 1 The Use of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Classification of Thyroid Nodules: An Update, *Cancers (Basel)* . 2023 Jan 24;15(3):708.doi: 10.3390/cancers15030708.
 - 50- Giorgio Grani 1, Marialuisa Sponziello 1, Valeria Pecce 1, Valeria Ramundo 1, Cosimo Durante 1Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management *Clin Endocrinol Metab*, 2020 Sep 1;105(9):2869-2883. doi: 10.1210/clinem/dgaa322.
 - 51- Lee, K.J., *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*. *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi*, ed. H.K. Metin Önerci, Ankara: Güneş Kitabevi.603 -641[[4]].
 - 52- Krzysztof Kaliszewski 1, Dorota Diakowska 2, Marta Rzeszutko 3, Łukasz Nowak 4, Beata Wojtczak 1, Krzysztof Sutkowski 1, Maksymilian Ludwig 1, Bartłomiej Ludwig 1, Agnieszka Mikuła 1, Maria Greniuk 1, Urszula Tokarczyk 1, Jerzy Rudnicki 1Assessment of Preoperative TSH Serum Level and Thyroid Cancer Occurrence in Patients with AUS/FLUS Thyroid Nodule Diagnosis, 2022 Aug 8;10(8):1916. doi: 10.3390/biomedicines10081916.
 - 53- Bartolazzi, A. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*, 2001. 357(9269): p. 1644- 50.
 - 54- Jun Li 1, Yu-Rui Zhang 1, Jia-Yu Ren 2, Qiao-Li Li 1, Pei-Shan Zhu 1, Ting-Ting Du 1, Xiao-Yan Ge 1, Ming Chen 1, Xin Wu Cui 2 Association between diagnostic efficacy of acoustic radiation force impulse for benign and malignant thyroid nodules and the presence or absence of non-papillary thyroid cancer: A meta-analysis 2023 Jan 27;13:1007464. doi: 10.3389/fonc.2023.1007464. eCollection 2023.
 - 55- Haugen, Bryan R; Alexander, Erik K.; Bible, Keith C.; Doherty, Gerard; Mandel, Susan J; Nikiforov, Yuri E.; Pacini, Furio; Randolph, Gregory; Sawka, Anna; Schlumberger, Martin; Schuff, Kathryn G; Sherman, Steven I.; Sosa, Julie Ann; Steward, D; Tuttle, R Michael; Wartofsky, Leonard (2015). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, (), thy.2015.0020–. doi:10.1089/thy.2015.0020
 - 56- Ping Zhou 1, Feng Chen 2, Peng Zhou 3, Lifeng Xu 3, Lei Wang 4, Zhiyuan Wang 5, Yi Yu 6, Xueling Liu 7, Bin Wang 8, Wei Yan 9, Heng Zhou 9, Yichao Tao 10, Wengang Liu 1The use of modified TI-RADS using contrast-enhanced ultrasound features for classification purposes in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: A prospective and multi-center study2023 Feb 1;14:1080908. doi: 10.3389/fendo.2023.1080908. eCollection 2023 DOI: 10.3389/fendo.2023.1080908

- 57- Anthony E. Samir,¹ Abhinav Vij,¹ Melanie K. Seale,¹ Gaurav Desai,¹ Elkan Halpern,² William C. Faquin,³ Sareh Parangi,⁴ Peter F. Hahn,¹ and Gilbert H. Daniels^{5,6}, Ultrasound-Guided Percutaneous Thyroid Nodule Core Biopsy: Clinical Utility in Patients with Prior Nondiagnostic Fine-Needle Aspirate Thyroid. 2012 May; 22(5): 461–467. doi: 10.1089/thy.2011.0061
- 58- Smith D. European Thyroid Association TIRADS | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [a.yer 20 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/articles/european-thyroid-association-tirads>
- 59- Tumino D, Grani G, Di Stefano M et al. Nodular thyroid disease in the era of precision medicine. *Anterior Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:907.
- 60- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, vd. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*. 01 Mayıs 2017;14(5):587-95.
- 61- Ermak, G. Restricted patterns of CD44 variant exon expression in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*, 1996. 56(5): p. 1037-42.
- 62- Jing Huang 1, Jiaqi Zhao 2 Quantitative Diagnosis Progress of Ultrasound Imaging Technology in Thyroid Diffuse Diseases 2023 Feb 13;13(4):700.PMID: 36832188 PMCID: PMC9954877 DOI: 10.3390/diagnostics13040700
- 63- Erdoğan M.F., Anil C., Cesur M., Başkal N., Erdoğan G. Color Flow Doppler Sonography for the Etiologic Diagnosis of Hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007;17:223–228. doi: 10.1089/thy.2006.0104. [
- 64- Giorgeonon, T.M.V.; Carrijo, F.T.; Arruda, M.A.; Cerqueira, T.L.O.; Barreto, H.R.; Cabral, J.B.; Da Silva, T.M.; Magalhães, P.K.R.; Maciel, L.M.Z.; Ramos, H.E. Preoperative detection of TERT promoter and BRAFV600E mutations in papillary thyroid carcinoma in high-risk thyroid nodules. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2019, 63, 107–112. [CrossRef]
- 65- Edmund S. Cibas MD a, Syed Z. Ali MD b, The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, *journal of the american society of cytopathology*, November–December 2017, Pages 217-222
- 66- Yer-Basimci-Yayimci B. TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. :246
- 67- Özata M. Hashimoto Tiroiditi. *Klinik Endokrinoloji*. Kabalak T. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, p: 59-76.
- 68- Cummings, C.W. Cummings Otolaryngology-Head&Neck Surgery. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, C. Koç, Editor. 2017, Güneş Tıp Kitabevi. p: 2687-2723.

- 69- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016 Nov 15 [cited 2019 Apr 21];12(11):646–53. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2016.110>
- 70- Kitahara, C. M. et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control* 23, 1615–1624 (2012).
- 71- Müge Özsan¹, İhsan Üstün¹, Cumali Gökçe, Current Management of Thyroid Nodules Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2016; 7(27): 54-62
- 72- Dias Lopes NM, Mendonça Lens HH, Armani A, Marinello PC, Cecchini AL. Tiroid kanseri ve tiroid otoimmün hastalığı: Moleküler yönlerin ve klinik sonuçların gözden geçirilmesi. *Pathol Res Uygulaması*. 2020; 216 (9):153098. doi: 10.1016/j.prp.2020.153098. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik] [Ref listesi]
- 73- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 23 Ekim 2014;159(3):676-90.
- 74- Felicetti F, Catalano MG, Fortunati N. Thyroid Autoimmunity and Cancer. *Front Horm Res* 2017;48:97–109. doi: 10.1159/000452909
- 75- Cantwell-Dorris, E.R.; O’Leary, J.J.; Sheils, O.M. BRAFV600E: Implications for Carcinogenesis and Molecular Therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 385–394. [CrossRef] [PubMed]
- 76- Xing, M.; Westra, W.H.; Tufano, R.P.; Cohen, Y.; Rosenbaum, E.; Rhoden, K.J.; Carson, K.A.; Vasko, V.; Larin, A.; Tallini, G.; et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 6373–6379. [CrossRef] [PubMed]
- 77- Shen, X.; Zhu, G.; Liu, R.; Viola, D.; Elisei, R.; Puxeddu, E.; Fugazzola, L.; Colombo, C.; Jarzab, B.; Czarniecka, A.; et al. Patient Age–Associated Mortality Risk Is Differentiated by BRAF V600E Status in Papillary Thyroid Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 438–445. [CrossRef]
- 78- Panebianco, F.; Mazzanti, C.; Tomei, S.; Aretini, P.; Franceschi, S.; Lessi, F.; Di Coscio, G.; Bevilacqua, G.; Marchetti, I. The combination of four molecular markers improves thyroid cancer cytologic diagnosis and patient management. *Bmc Cancer* 2015, 15, 918. [CrossRef]
- 79- Lloyd R V, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. Geneva: World Health Organization. 2017.
- 80- Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer [Internet]. Vol. 2, *Annals of Clinical Pathology*. 2015. *Ann Clin Pathol* 3(1): 1045. Available from: https://www.researchgate.net/publication/274836721_Classification_and_General_Considerations_of_Thyroid_Cancer

- 81- Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3226–3235.
- 82- Legakis I, Syrigos K. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research* 2011;E pub, ID384213.
- 83- Yer-Basimci-Yayimci B. TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. :165
- 84- Güler EN. Folliküler Tiroid Kanseri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2017;10(1):66-79.
- 85- Adas G, Adas M, Ozulker F, Akcakaya A. Thyroid carcinomas. *Okmeydani Medical Journal*. 15 Ağustos 2012;28(Supplement 1):26-34.
- 86- Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569-80
- 87- Máximo V, Botelho T, Capela J, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005;92(10):1892–8.
- 88- Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E962–72.
- 89- Makay Ö, Özdemir M, Şenyürek YG, et al. Papiller mikrokarsinomlarda cerrahi yaklaşımlar: Türkiye'nin bakış açısı. *Türk J Surg* 2018; 34 :89-93. 10.5152/turkjsurg.2018.3596 [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik] [Ref listesi]
- 90- Juan J. Díez 1, 2, ^, Continuing controversies on the extent of surgery in papillary thyroid carcinoma, 2022 Dec 27. doi: 10.21037/gs-22-693
- 91- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma., American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- 92- Matti L Gild, Roderick J Clifton-Bligh, Lori J Wirth, Bruce G Robinson, Medullary Thyroid Cancer: Updates and Challenges , 2023 May 19;bnad013. doi: 10.1210/endo/bnad013
- 93- Samuel A Wells Jr 1, Sylvia L Asa 2, Henning Dralle 3, Rossella Elisei 4, Douglas B Evans 5, Robert F Gagel 6, Nancy Lee 7, Andreas Machens 3, Jeffrey F Moley 8, Furio Pacini 9, Friedhelm Raue 10, Karin Frank-Raue 10, Bruce Robinson 11, M Sara Rosenthal 12, Massimo Santoro 13, Martin Schlumberger 14, Manisha Shah 15, Steven G

Waguespack 6; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma 2015 Jun;25(6):567-610.

- 94- Jee Hee Yoon,¹ Meihua Jin,² Mijin Kim,³ A Ram Hong,¹ Hee Kyung Kim,¹ Bo Hyun Kim,³ Won Bae Kim,² Young Kee Shong,² Min Ji Jeon,² and Ho-Cheol Kang¹ ,Clinical Characteristics and Prognosis of Coexisting Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease: A Retrospective Multicenter Study, 2021 Dec; 36(6): 1268–1276.Published online 2021 Nov 26. doi: 10.3803/EnM.2021.1227
- 95- V. Guarino, M.D. Castellone, E. Avilla, R.M. Melillo, Thyroid cancer and inflammation, Mol. Cell. Endocrinol. 321 (2010) 94–102, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.10.003>.
- 96- F. Balkwill, A. Mantovani, Inflammation and cancer: back to virchow? Lancet 357 (2001) 539–545,
- 97- Dailey ME, Lindsay S, Skahen R: Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg 1955;70:291–297.
- 98- Sokal JE. Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. J Am Med Assoc. 1954;154:1321–5. [PubMed] [Google Scholar]
- 99- Imam S, Dar P, Paparodis R, Almotah K, Al-Khudhair A, Hasan SA, et al. Nature of coexisting thyroid autoimmune disease determines success or failure of tumor immunity in thyroid cancer. J Immunother Cancer. 2019;7:3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 100- Dias Lopes, Natália Medeiros; Mendonça Leins, Hannah Hamada; Armani, André; Marinello, Poliana Camila; Cecchini, Alessandra Lourenço (2020). Thyroid cancer and thyroid autoimmune disease: A review of molecular aspects and clinical outcomes. Pathology - Research and Practice, (), 153098–. doi:10.1016/j.prp.2020.153098
- 101- Savino, W.; Guaraldi, F. (2017). [Frontiers of Hormone Research] Endocrine Immunology Volume 48 || Thyroid Autoimmunity and Cancer. , 10.1159/isbn.978-3-318-06014-0(), 97–109. doi:10.1159/000452909
- 102- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev 2015;14:174–80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- 103- Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Frascerra S, Santini E, Franceschini SS, et al. Monokine induced by interferon gamma (IFN γ) (CXCL9) and IFN γ inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1803–9. doi: 10.1210/jc.2008-2450
- 104- Antonelli A, Ferrari SM, Frascerra S, Pupilli C, Mancusi C, Metelli MR, et al. CXCL9 and CXCL11 chemokines modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonists

- secretion in Graves' and normal thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E413–20. doi: 10.1210/jc.2010-0923
- 105- Urrea S, Fischer MC, Martínez JR, Véliz L, Orellana P, Solar A, et al. Differential expression profile of CXCR3 splicing variants is associated with thyroid neoplasia. Potential role in papillary thyroid carcinoma oncogenesis? *Oncotarget* 2017;9:2445–67. doi: 10.18632/oncotarget.23502
- 106- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu 2020;202:55-56
- 107- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981 Oct 9;106(41):1338-40. German. doi: 10.1055/s-2008-1070506. PMID: 7274082.
- 108- Young Ju Choi, 1 Kyungdo Han, 2 Won Kyung Cho, 3 Min Ho Jung, 1 and Byung-Kyu Suh 4, Cancer and Mortality Risks of Graves' Disease in South Korea Based on National Data from 2010 to 2019, Published online 2023 May 2. doi: 10.2147/CLEP.S406361
- 109- M. Stoyanova,* A. Shinkov, G. Kirilov, and R. Kovatcheva, Thyrotropin-Receptor Antibodies, Immunoglobulin e And Antinuclear Antibodies in Patients with Graves' Disease and Graves' Orbitopath, *Acta Endocrinol* (Buchar). 2021 Apr-Jun; 17(2): 194–199. doi: 10.4183/aeb.2021.194
- 110- Papanastasiou A, Sapalidis K , Goulis D.G, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, Kesisoglou I, Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients, 2019 Oct;91(4):571-577. doi: 10.1111/cen.14069. Epub 2019 Aug 13.
- 111- Caglar Keskin, Mustafa Sahin, Rovshan Hasanov, Berna Imge Aydogan, Ozgur Demir, Rifat Emral, Sevim Gullu, Murat Faik Erdogan, Vedia Gedik, Ali Riza Uysal, Nilgun Baskal, Demet Corapcioglu, Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease Department of Endocrinology and Metabolic Disease, School of
- 112- Boelaert, K., et al., Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. 95(6): p. 2715-2726.
- 113- Ingrid A Holm 1, Joann E Manson, Karin B Michels, Erik K Alexander, Walter C Willett, Robert D Utiger, Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism, 2005 Jul 25;165(14):1606-11. doi: 10.1001/archinte.165.14.1606

- 114- Hyun Jung Kim 1, Gahwi Hong 1, Jungyun Hwang 2, Sayada Zartasha Kazmi 1, Kyoung-Hoon Kim 3, Taeuk Kang 4, Heather Swan 1, Jaewoo Cha 5, Young Shin Kim 1, Kyeong Uoon Kim 5, Hoo Jae Hann 6, Hyeong Sik Ahn 1 Familial Risk of Graves' Disease among First-Degree Relatives and Interaction with Smoking: A Population-Based Study, DOI: 10.1210/clinem/dgad083
- 115- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973 -2002. JAMA. 2006;295(18):2164 -2167. doi:10.1001/jama.295.18.2164
- 116- Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980 -2005. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(3):784 -791. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0960
- 117- Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, Ippolito O, Vigneri R. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 830-835.
- 118- Berker D, Isik S, Ozuguz U, Tutuncu YA, Kucukler K, Akbaba G, Aydin Y, Guler S. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. Endocrine 2011; 39: 13-20.
- 119- Kristen Kobaly 1, Caroline S Kim 1, Susan J Mandel 1, Contemporary Management of Thyroid Nodules, . 2022 Jan 27;73:517-528. doi: 10.1146/annurev-med-042220-015032. Epub 2021 Aug 20.
- 120- Norra Kwong 1, Marco Medici 1, Trevor E Angell 1, Xiaoyun Liu 1, Ellen Marqusee 1, Edmund S Cibas 1, Jeffrey F Krane 1, Justine A Barletta 1, Matthew I Kim 1, P Reed Larsen 1, Erik K Alexander 1 The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk, 2015 Dec;100(12):4434-40. doi: 10.1210/jc.2015-3100. Epub 2015 Oct 14
- 121- Ren, Meng; Wu, Mu Chao; Shang, Chang Zhen; Wang, Xiao Yi; Zhang, Jing Lu; Cheng, Hua; Xu, Ming Tong; Yan, Li (2014). Predictive Factors of Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease. World Journal of Surgery, 38(1), 80–87. doi:10.1007/s00268-013-2287-z
- 122- Wanying Li 1, Tao Hong 2, Jianqiang Fang 3 4, Wencai Liu 5, Yuwen Liu 6, Cunyu He 4, Xinxin Li 4, Chan Xu 4, Bing Wang 4, Yuanyuan Chen 7, Chenyu Sun 8, Wenle Li 9, Wei Kang 10, Chengliang Yin 11, Incorporation of a machine learning pathological diagnosis algorithm into the thyroid ultrasound imaging data improves the diagnosis risk of malignant thyroid nodules, 2022 Dec 8;12:968784. doi: 10.3389/fonc.2022.968784. eCollection 2022.
- 123- Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer, Klinik Endokrinol. 2001; 55 :711–8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x [PubMed] [Google Akademik]

- 124- Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area. 2001. [PubMed]
- 125- Eunice You 1, Marco A Mascarella 2 3, Abrar Al Jassim 1 4, Veronique-Isabelle Forest 1 2, Michael P Hier 1 2, Michael Tamilya 1 5, Marc Pusztaszeri 1 6, Richard J Payne 7 8, Prevalence and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in surgically-treated graves' disease patients: a retrospective matched cohort study, 2019 Aug 28;48(1):40. doi: 10.1186/s40463-019-0364-5. DOI: 10.1186/s40463-019-0364-5
- 126- Iuliana Sobaru Mohorea 1 2, Bogdan Socea 3 4, Dragoş Şerban 3 5, Zenaida Ceausu 6, Adrian Tulin 7 8, Violeta Melinte 9 10, Mihai Ceausu 1, Incidence of thyroid carcinomas in an extended retrospective study of 526 autopsies, 2021 Jun;21(6):607. doi: 10.3892/etm.2021.10039. Epub 2021 Apr 14.
- 127- Antonino Belfiore, Diego Russo, Riccardo Vigneri, Sebastiano Filetti, Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer, First published: 12 January 2002, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x>
- 128- Phitayakorn R, McHenry CR (2008) Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg* 195:292–297. discussion 297
- 129- Koh KB, Chang KW: Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg* 1992;79:266–267.
- 130- Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *Anz J Surg* 2006;76:123-126
- 131- Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for graves' disease. *Am J Surg*. 2006;191(3):400–5.
- 132- Ergin, Ahmet B.; Saralaya, Sparsha; Olansky, Leann (2014). Incidental papillary thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *American Journal of Otolaryngology*, 35(6), 784–790. doi:10.1016/j.amjoto.2014.04.013
- 133- Hyungju Kwon 1, Byung-In Moon 2, Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis, 2020 Oct 13;18(1):266. doi: 10.1186/s12957-020-02044-x.
- 134- Joanne Guerlain 1, Sophie Perie 2, Marine Lefevre 3, Joëlle Perez 1, Sophie Vandermeersch 1, Chantal Jouanneau 3, Léa Huguet 1, Vincent Frochot 4, Emmanuel Letavernier 1 4, Raphael Weil 5, Stéphan Rouziere 5, Dominique Bazin 6, Michel Daudon 4, Jean-Philippe Haymann 1 4, Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study, 2019 Oct 24;14(10):e0224138. doi: 10.1371/journal.pone.0224138. eCollection 2019.

- 135- Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, Lee JS, Heo JJ, Han YJ et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.* 2013;60:155–60. 10.1507/endocrj.ej12-0294 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 136- Lin JD, Chao TC, Hsueh C. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(9): 2609-16.
- 137- Mack, W.J., Preston-Martin, S., Dal Maso, L. et al. (2003) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes and Control*, 14, 773– 785.
- 138- Kabat, G.C., Kim, M.Y., Wactawski-Wende, J. et al. (2012) Smoking and alcohol consumption in relation to risk of thyroid cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology*
- 139- Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves' disease: results of a large, retrospective, multicenter study P. Premoli1 · M. L. Tanda1 · E. Piantanida1 · G. Veronesi2 · D. Gallo1 · E. Masiello1 · S. Rosetti1 · C. Cusini1 · F. Boi3 · J. Bulla3 · R. Rodia3 · S. Mariotti3, V. Capelli4, M. Rotondi4 · F. Magri4 · L. Chiovato4 · R. Rocchi5 · M. C. Campopiano5 · R. Elisei5 · P. Vitti5 · F. Barbato6 · T. Pilli6 · M. G. Castagna6 · F. Pacini6 · L. Bartalena1 Received: 11 July 2019 / Accepted: 17 July 2019 © Italian Society of Endocrinology (SIE) 2019
- 140- Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, et al. The false negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:127-32.
- 141- Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):564-70.
- 142- Song JSA, Dmytriw AA, Yu E, Forghani R, Rotstein L, Goldstein D, vd. Investigation of thyroid nodules: A practical algorithm and review of guidelines. *Head Neck.* Ağustos 2018;40(8):1861-73.
- 143- Bayrak AH, Özel A, Peker K. Tiroid Nodüllerinde Endikasyonlara Göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34(1): 42-47.
- 144- Chan BK, Dessler TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey Jr RB. Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2003;22(10):1083-90.
- 145- Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism,. *Horm Metab Arş.* 2012; 44 :255–62. [PubMed] [Google Akademik]
- 146- Tomer Milo 1, Yael Korem Kohanim 2, Yoel Toledano 3, Uri Alon 4 Autoimmune thyroid diseases as a cost of physiological autoimmune surveillance, 2023 May;44(5):365-371. doi:10.1016/j.it.2023.03.007. Epub 2023 Apr 13.

- 147- Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, vd. Thyroglobulin Antibody Is Associated with Increased Cancer Risk in Thyroid Nodules. *Thyroid*. Agosto 2010;20(8):885-91.
- 148- S A Rakib 1, S B Sharif, A Nahar, S M Alam, Prediction of Thyroid Malignancies by Thyroid Auto Antibodies, 2018 Jul;27(3):585-595.
- 149- Wong SL, Grodski S, Yeung MJ, Serpell JW. Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer: Anti-thyroid antibodies and cancer. *ANZ J Surg*. Kasım 2015;85(11):849-53.
- 150- Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2004; 114:393-402.
- 151- Claudio Casella 1, Riccardo Morandi 2, Apollonia Verrengia 2, Alessandro Galani 2, Sarah Molfini 2, Dhimiter Cuka 2, Giacomo Groppo 2, Carlo Cappelli 3, Nazario Portolani 2, Thyroid Cancer and Nodules in Graves' Disease: A Single Center Experience, 2021;21(11):2028-2034. doi: 10.2174/1871530321666201230111911.
- 152- Bessey LJ, Lai NB, Coorrough NE, Chen H, Sippel RS. The incidence of thyroid cancer by fine needle aspiration varies by age and gender. *J Surg Res* (2013) 184(2):761–5. doi: 10.1016/j.jss.2013.03.086 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 153- Davies L, Morris LGT, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, vd. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence Of Thyroid Cancer. *Endocr Pract*. Haziran 2015;21(6):686-96.
- 154- Valeria Ramundo,1 Livia Lamartina,1 Rosa Falcone,1 Laura Ciotti,1 Cristiano Lomonaco,1 Marco Biffoni,2 Laura Giacomelli,2 Marianna Maranghi,1 Cosimo Durante,1 and Giorgio Grani1 ,Is thyroid nodule location associated with malignancy risk?, 2019 Jul; 38(3): 231–235. Published online 2018 Nov 6. doi: 10.14366/usg.18050



**T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

**KARAR TARİHİ:09.05.2022
KARAR NO : 137/08**

Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde **Doç.Dr. Bekir UÇAN** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Tuğba KURT** a ait “**Graves Hastalığı Tanısı Konularak Total Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Tiroid Kanseri Görülme Sıklığı, Histolojik Alt Tipi, Laboratuvar, Ultrasonografi, Sintigrafi Bulguları ve Demografik Özellikleri Arasındaki İlişki**” konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAYLAM
Başkan