

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OTOİMMÜN TİROİDİTLİ NODÜLÜ OLAN HASTALARDA
TİROİD MALİGNİTE RİSKİ**

DR. SİBEL AKBAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MUSTAFA ŞAHİN**

ANKARA

2016

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Sibel Akbaş	Sınav tarihi: 17 /06 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Mustafa Şahin	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Otoimmün Tiroiditli Nodülü Olan Hastalarda Tiroid Malignite Riski	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç.Dr.Özgür DEMİR

Jüri Üyesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç.Dr.Majde AKTÜRK

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Zorlu iç hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen, başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan ATEŞ ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı eski başkanı Prof. Dr. Nahide KONUK, Endokrinoloji Bilim Dalındaki hocalarım olmak üzere birlikte çalıştığım tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine; istatistiksel olarak vermiş olduğu destekten dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Zeynep BIYIKLI GENÇTÜRK'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren ve destek olan, çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Şahin' e ilgi ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım bütün uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma, her şeyden önce de yaşamım boyunca her koşulda ve her zaman yanımda olan ve beni destekleyen canım anneme, babama, ablama, enişteme ve Eylül' e teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve Saygılarımla;

Dr. Sibel AKBAŞ

ANKARA- 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Kabul ve Onay.....	i
Teşekkür.....	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hashimoto Tiroiditi.....	2
2.1.1. Histopatoloji	2
2.1.2. Tiroid bezi hasar mekanizmaları.....	3
2.1.3. Hashimoto Tiroiditinde Genetik Yatkınlık	3
2.1.4. Hashimoto Tiroiditinde Çevresel Faktörler	4
2.1.5. Hashimoto Tiroiditinin birlikte görüldüğü durumlar	4
2.2. Tiroid nodülleri	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etyoloji.....	5
2.2.3. Patofizyoloji	5
2.2.4. Tiroid Nodüllerinin Klinik Önemi	6
2.2.5. Tiroid nodülü ve Kanseri ilişkisi.....	7
2.2.5.1. Biyokimyasal Bulgular.....	8
2.2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	8
2.2.6. Tiroid Nodüllerine Klinik Yaklaşım	9
2.2.6.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	11
2.2.6.2. Sitolojik Sınıflama	11
2.3. Tiroid Kanseri	13
2.3.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	13
2.3.2. Folliküler Tiroid Kanseri	15
2.3.3. Medüller Tiroid Kanseri.....	17
2.3.4. Anaplastik Tiroid Kanseri	18

2.3.5. Primer Tiroid Lenfoması.....	19
2.4. OİT ‘ nin Tiroid Kanseri ile İlişkisi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. İstatistiksel Yöntemler	23
4. BULGULAR.....	24
4.1.Hashimoto ve kontrol grubunun karşılaştırılması	25
4.2. Hashimoto grubunda tiroid malignitesi	30
4.3. Kontrol grubunda tiroid malignitesi.....	31
4.4. Korelasyon tabloları	31
4.5. Tüm hasta grubunda malign ve benign sitoloji özellikleri.....	33
4.6 Kanser ile ilişkili olan parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
6. ÖZET	46
7. SUMMARY	47
8. KAYNAKLAR	49
9. EKLER.....	59
EK-1 Etik kurul onayı	

KISALTMALAR

TPO	: Antitiroid peroksidaz
Tg	: Antitiroglobulin
USG	: Ultrasonografi
HLA	: Human Lökosit Antijen
OİT	: Otoimmün Tiroidit
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
HT	: Hashimoto Tiroiditi
TSHR	: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4
GD	: Graves Hastalığı
NIS	: Sodyum İyot Simporter
TNF-beta	: Tümör Nekroz Faktör beta
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
PTC/ PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
c AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
EGF	: Epidermal Growth Faktör
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
FDG- PET	: Fluorodeoxy-D-glukoz Pozitron Emülsiyon Tomografisi
MTC/ FMTC	: Medüller Tiroid Kanseri/ Familial Medüller Tiroid Kanseri
HH	: Hurthle Hücreleri
HHN	: Hurthle Hücreli Neoplazi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
CRH	: Kortikotropik Hormon
ATA	: Amerikan Tiroid Cemiyeti
IL	: İnterlökin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
DM	: Diabetes Mellitus

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	USG’ de tiroid kanseri ile ilişkili bulgular	9
Tablo 2.2.	Ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları	10
Tablo 2.3.	Papiller tiroid kanseri varyantları	15
Tablo 2.4.	MEN 2 sınıflaması.....	18
Tablo 4.1	Hashimoto ve kontrol grubunun demografik özellikleri	24
Tablo 4.2	Hashimoto ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.3	B12 vitamini düzeyi ve hasta sayılar.....	26
Tablo 4.4	Nodülün kalsifikasyon özellikleri ve hasta sayıları.....	26
Tablo 4.5	Kontrol ve hashimoto grubunun sonuçları	27
Tablo 4.6	ATA ya göre hasta sayıları	28
Tablo 4.7	BEDHESTA’ ya göre hasta sayıları	28
Tablo 4.8	Kontrol ve hashimoto grubunun patoloji sonuçları	29
Tablo 4.9	Tümör çapına göre hasta sayıları.....	29
Tablo 4.10	Hashimoto grubunda nodülün kalsifikasyon özelliği ve hasta sayıları	30
Tablo 4.11	Hashimoto ve kontrol grubunda tiroid hacmi ile ilişkili korelasyon analizi	32
Tablo 4.12	Sitolojide malign ve benign saptananların demografik özellikleri.....	33
Tablo 4.13	Laboratuvar parametrelerinin malignite ile ilişkisi	34
Tablo 4.14	TSH düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişki	35
Tablo 4.15	AntiTg düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişki	35
Tablo 4.16	AntiTPO düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişki	35
Tablo 4.17	Kanser ile ilişkili olan parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri.....	36
Tablo 4.18	Kanserde önemli olan USG parametrelerinin sensitivite ve spesifiteleri	36
Tablo 4.19	Hashimoto grubunda kanserde rolü olan parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri.....	36

Tablo 4.20	Hashimoto grubunda kanserde rolü olan USG parametrelerinin sensitivite ve spesifiteleri	37
Tablo 4.21	Kontrol ve Hashimoto grubunda ATA ve BETHASDA ‘nın sensitivite ve spesifiteleri	38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi; diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma ile birlikte fibrozis görülmesi, granüler ve pembe sitoplazma içeren, Hürthle hücre olarak isimlendirilen büyük tiroisitler, anti tiroid peroksidaz antikor (TPO) ve anti tiroglobulin antikor (Tg) varlığı ile tanımlanır. Hashimoto tiroiditi iyot yeterli bölgelerde görülen hipotiroidizmin en sık nedenidir [1]. Hashimoto tiroiditine neden olan faktörlerin çevresel etkenler ve genetik yatkınlığın kombinasyonu şeklinde olduğu düşünülmektedir.

Hashimoto tiroiditi ön planda kadınlarda görülmektedir. Kadın/ Erkek oranı yaklaşık 7/1 ' dir. Özellikle 30-50 yaş aralığında görülür.

Nodüler guatr sık görülen bir durumdur ve epidemiyolojik çalışmalarda palpe edilen nodül sıklığı kadınlarda %5, erkeklerde %1 oranında bulunmuştur [2]. Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerin otopsi serilerinde tiroid nodül sıklığı %50'lere varmakta [3] , sağlıklı bireylerin ultrasonografi ile taramalarında ise bu oran %19- 67 arasında değişmektedir [2]. Nodüllerde malignite görülme ihtimali %5 civarındadır.

Biz tiroiditle birlikte olan hastaların kanser riskinin daha farklı olabileceğini düşünmekteyiz. Amacımız Hashimoto tiroiditli hastalarda Hashimoto tiroiditi olmayan nodülü olan hastalarla karşılaştırmalı olarak tiroid malignitesi sıklığını değerlendirmek, USG ve laboratuvar bulgularından hangilerinin maligniteyi belirlemede faydalı olabileceğini bu hasta grubuna özel belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi dünyada iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Tiroid bezi bozuklukları populasyonun %10 undan fazlasında görülür ve prevelansı yaşla birlikte artmaktadır [1]. Yaklaşık bütün hastaların serumlarında bir veya daha fazla tiroid antijenine karşı antikor , tiroid bezinde diffüz lenfositik infiltrasyon ve folliküler destrüksiyon vardır.

1912 yılında Hakaru Hashimoto ortalama 40 yaşlarında dört kadın hastanın bulguları doğrultusunda ‘ lenfomlu tiroid bezi hakkında notlar’ başlıklı makalesini yazdı ancak Hashimoto adı söylenmeden önce ilk kez 1930 yılı ortalarında lenfositik tiroidit- struma lenfomatoza adı ile birlikte anılmıştır [4, 5].

1956 yılında Witebsky ve Rose , 1957 de Roitt ve Doniach tarafından yapılan çalışmalar sonucunda tiroid bezine özgü antijenler olan tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı gelişen antikorlar tanımlanabildi böylece deneysel otoimmünite ortaya konulmuş oldu [4, 6].

Hashimoto tiroiditi diğer adı ile kronik otoimmün tiroidit genetik ve çevresel faktörlerin birleştiği zeminde , özellikle 30-50 yaş grubunda , kadınların erkeklerden 7 kat daha etkilendiği bir populasyonda görülen otoimmün tiroid hastalığı formudur [7].

2.1.1 Histopatoloji

Histopatolojisinde değişen derecede fokal ya da diffüz lenfosit infiltrasyonu, germinal merkezler içeren lenfosit agregatlar, plazma hücresi içeren mononükleer infiltrasyon, epitelyal hücrelerde oksifilik değişimler, folliküler epitelyum kaybı, tiroisit hasarı ve fibrozis görülmektedir. Bu nedenle klinikte ; asemptomatik klinikten hipotiroidi kliniğine , nadiren geçici hipertiroidik sürece , büyümüş glanddan atrofiye olmuş bir beze değişkenlik gösterebilen geniş bir spektrum mevcuttur [8, 9].

2.1.2 Tiroid bezi hasar mekanizmaları

Otoimmün yanıt bir antijenin T hücrelerine sunumu ile başlar. Makrofaj , dentritik hücre gibi antijen sunucu hücrelerde bulunan , immün sisteme antijen sunumunda görevli insan lökosit antijeni (HLA) – sınıf II molekülleri , normal tiroisitlerin aksine , hashimoto tiroiditindeki tiroid folliküler hücrelerde eksprese edilebilmektedir. Bu da tiroid hücrelerince antijen sunucu hücreler olsun ya da olmasın otoimmün yanıtın sürdürülmesini sağlamaktadır [10, 11].

Otoimmün tiroidit (OİT) gelişiminde major doku uygunluk kompleksi (MHC) – HLA ilişkili genetik zemin ve T hücrelerince yönetilen immün süpresyon defektinin major rolü oynadığı bilinmektedir [6, 7].

Hashimoto tiroiditinde (HT) , tiroidi infiltre eden T hücrelerinin çoğunlukla MHC class II moleküllerini eksprese eden CD4 T hücreleri olduğu, HLA- DR eksprese eden T hücreleri artarken CD8 hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. [6] Yine HLA- DR5 guatrlı, HLA- DR3 atrofik form HT ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.3 Hashimoto tiroiditinde genetik yatkınlık

Aile hikayesi, normal tiroisitlerde olmayan ve sadece HT’ ye ait tiroisitlerde eksprese edilen MHC-II antijen varlığı, ikiz çalışmaları ile gösterilen ‘ genetik yatkınlık’ OİT gelişiminde predispozan rol oynar. Kardeşte HT tekrarlama riski 20 ‘ nin üzerindedir [12]. OİT ‘e yatkınlık genleri ya tiroid spesifik ‘Tiroglobulin, tiroid stimulan hormon reseptör (TSHR)’ ya da immün-modüle ‘ FOXP3, CD25, CD40, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) , HLA’ olarak kategorize edilebilir. CD40, CTLA-4 ve HLA genleri T lenfosit aktivasyonu ve antijen sunumu için önemli iken FOXP3 ve CD 25 periferik tolerans gelişmesinde kritik rol oynarlar. Bu immün modüle edici genlerdeki polimorfizmler Graves hastalığı (GD), HT ve diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık yaratırlar [13-15]. Grubumuzun yaptığı daha önceki çalışmalarda , CTLA-4 geninin bazı bölgelerinin Graves hastalığı ile ilişkili iken Hashimoto etyopatogenezinde Türk popülasyonunda rolü saptanmamıştır [14, 15].

Tiroisitlerde gösterilen apoptoz indükleyici FAS-FAS ligand birleşimleri , tiroide özgü bir protein olan sodyum- iyot simporter (NIS)’ a karşı antikorların

gösterilmiş olması , TSHR, HLA-II, tümör nekroz faktör- beta (TNF-beta) polimorfizmi, IL-1 reseptör antagonist geni, ısı şok proteinleri , ret protoonkogen-onkogen dönüşümü HT gelişiminin poligenetik zeminini oluşturabilecek faktörler olarak öne sürülmüşlerdir [16]. Bu konudaki araştırmalar sayesinde gelecekte yeni ilişkili genlerin bulunması beklenmektedir.

2.1.4 Hashimoto tiroiditinde çevresel faktörler

Diyetsel iyot alımı, radyasyon maruziyeti, enfeksiyonlar, stres, seks steroidleri, gebelik etyolojide suçlanan çevresel faktörler olarak tanımlanmaktadır [6].

2.1.5 Hashimoto tiroiditinin birlikte görüldüğü durumlar

Kronik OİT 'li hastalarda tip 1 ve 2 otoimmün poliglandular sendromlar, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, polimyaljia romatika, temporal arterit, tekrarlayıcı polikondrit, sistemik skleroz, kronik aktif hepatit, primer bilier siroz, dermatitis herpetiformis, otoimmün trombositopeni gibi sıklığı artmış birçok hastalık tanımlanmıştır [17, 18].

2.2. Tiroid Nodülleri

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

2.2.1. Epidemiyoloji

Nodüler guatr sık görülen bir durumdur ve epidemiyolojik çalışmalarda palpe edilen nodül sıklığı kadınlarda %5, erkeklerde %1 oranında bulunmuştur [2]. Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerin otopsi serilerinde tiroid nodül sıklığı %50'lere varmakta [3] , sağlıklı bireylerin ultrasonografi ile taramalarında ise bu oran %19- 67 arasında değişmektedir [2].

2.2.2. Etyoloji

Kadın cinsiyet, iyot yetersizliği, baş- boyun radyasyon hikayesi, artan yaş ile tiroid nodül görülme sıklığı artmaktadır [19]. Kadınlarda tiroid nodülü erkeklere göre daha sıktır [20].

İyot yetersizliği tiroid nodülü görülme sıklığını arttırmaktadır [21]. İyot alımı yetersiz toplumlarda iyot alımının arttırılması ile tiroid nodülü sıklığı azalmaktadır [22]. Tek başına iyot eksikliği nodüler guatr gelişimi için bir risk değildir. Hem genetik hem çevresel faktörler nodül gelişiminde sinerjistik rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında sigara, enfeksiyonlar, ilaçlar yer almaktadırlar [6, 21].

Sigaranın metabolitlerinden biri olan tiyosiyanatın tiroid bezinin iyot alımını engellemek yoluyla guatr ve tiroid nodülü sıklığını arttırdığı düşünülmektedir [21, 23].

İlaçlar arasında propiltiourasil, potasyum perklorat, amiodaron, lityum, rifampin, karbamazepin yer alır [23, 24].

Guatrojenik yiyecekler arasında soya fasülyesi, çam fıstığı, yer fıstığı, çilek, brokoli, lahana, turp, şalgam turpu, karnabahar yer alır [24].

TSH' nin uzun süreli tiroid bezini uyarması sonucu bezin büyüdüğü bilinmektedir. TSH salgılayan hipofiz adenomlarının da tiroid bezini büyüttüğü görülmüştür. Serum TSH düzeylerinin normal olmasına rağmen bez içerisinde iyot düzeyinin azalması da tiroid bezinin büyümesine yol açmaktadır.

2.2.3. Patofizyoloji

Tiroid nodülleri kolloid nodüller ve kolloid olmayan nodüller olarak ikiye ayrılabilir. Kolloid nodüller tüm nodüllerin %50-80 'ini oluşturmaktadır. Bu farklılık genel olarak iyot alımına bağlı olabilir. İyot alımı yetersiz olan bölgelerde tüm nodüllerin %80'ine yakını kolloid tipte saptanırken, iyot alımı yeterli bölgelerde bu oran %50'ye kadar düşmektedir. Endemik bölgelerde klasik gelişme öncelikle tiroid bezinin diffüz olarak büyümesi, bunu izleyen bir dönemde bir ya da daha fazla sayıda nodül oluşması şeklinde olmaktadır. Bu bölgelerde diffüz guatr gelişimini takiben ortalama 2 yıl içerisinde nodülleşmenin başladığı belirlenmiştir.

Epidemiyolojik alışmalar, hayvan modelleri ve moleküler/ genetik çalışmalar sonucunda nodüler transformasyonun 3 aşamada olduğu anlaşılmıştır.

1. İyot eksikliği , nutrisyonel guatrojenler veya otoimmunit  diffüz tiroid hiperplazisine neden olur [25].

2. H₂O₂ tiroid hormon sentezinde bir substrat olmakla birlikte serbest oksijen radikallerinin ana kaynağıdır, bu da genomik DNA'yı hasarlayarak mutasyonlara sebep olur. Artmış spontan mutasyon hızı , artmış replikasyon hızı çoğu zaman mutasyon onarımını engeller ve tiroidde mutasyon yükü artar. H₂O₂ aktivitesine bağlı olarak hasarlı DNA ile birlikte artmış proliferasyon yüksek bir mutasyon yüküne neden olur. Bu mutasyonlardan bazıları 'TSHR ve Gs alfa mutasyonları' büyüme ve fonksiyon uyaran siklik adenosin monofosfat (c AMP) kaskadını aktive eder [25].

3. Prolifere olan bir tiroid bezinde büyüme faktörü ekspresyonu 'IGF-1, TGF- beta , epidermal growth faktör (EGF)' artar. Büyüme faktörlerinin ortak uyarısı sonunda çoğu hücre bölünür ve küçük klonlar oluşturur. Küçük klonlar eğer aktive edici mutasyonlarla beraber self-stimlasyon oluşturabilirlerse prolifer  olurlar. Sonra da tiroid nodüllerine dönüşen küçük odaklar meydana getirirler [25].

Tiroiditlerde nodüllere sık rastlanmaktadır. Artmış evresel büyüme faktörleri, sitokinler ve artan TSH'nin bu nodüllerin gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir [25].

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

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

2.2.4. Tiroid nodüllerinin klinik nemi

Tiroid nodllerini değerlendirmenin klinik önemi primer olarak tiroid kanserini dışlamaktır. Tiroid nodüllerinde %4-6,5 arasında tiroid kanseri görülebilmektedir [19, 26]. Aynı boyuttaki nonpalpabl nodüller ile palpabl nodüllerde malignite riski benzer olarak rapor edilmiştir [27-29].

Tiroid nodülleri genelde bulgu vermezlerse de özellikle büyük boyuttaki nodüller çevre dokuya bası oluşturarak nefes darlığı, horlama, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ya da seste kalınlaşmaya yol açabilir. Genelde ağrı beklenen bir durum değildir. Fakat nodül içine kanama, subakut tiroidit, tiroid absesi, anaplastik tiroid kanseri ya da lenfoma gibi hızlı büyüyen tümörlerde tiroid nodülünde ağrı olabilir.

Tiroid nodülleri otonomi kazanıp hipertiroidiye neden olabilirler. Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10 kadarı otonom nodüldür [30]. Otonom tiroid nodüllerinin kanser olasılığı oldukça düşüktür [30]. Otonom nodül saptanması halinde hipertiroidinin tedavisi amacıyla cerrahi ya da radyoaktif iyot tedavisi düşünülebilir.

2.2.5. Tiroid nodülü ve kanser ilişkisi

Tiroid nodüllerinde yaş önemlidir. Çocuklarda , 30 yaş altı ve 60 yaş üzeri yetişkinlerde malignite riski yüksektir. Erkeklerde nodül daha az görülür ancak nodülün malign olma olasılığı kadınlara göre daha fazladır. Herediter multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 de tiroid adenomları, MEN tip 2 de medüller tiroid karsinomu görülür. MEN dışı ailesel medüller tiroid kanseri de olasıdır. Diferansiye tiroid kanseri olanların %6-12' sinin ailesinin bir veya daha fazla üyesinde medüller olmayan tiroid kanseri çoğunlukla da papiller tiroid kanseri (PTK) saptanmıştır. Ailesel PTK Cowden hastalığında, Gardner sendromunda ve ailesel polipozis colide görülebilir. Çocuklukta baş- boyuna radyasyon alma karsinom varlığı ile ilişkilidir. Çernobil nükleer kazası sonrası Belarus ve Ukrayna'da nükleer etkilenmeye maruz kalan çocuklarda ileri yaşlarda tiroid kanseri sıklığı artmıştır [31].

Boyunda hızlı büyüyen kitle öyküsü, seste kalınlaşma, bölgesel lenf nodları, nodülün çevre dokuya yapışık halde sert ve hareketsiz olması, vokal kord paralizisi maligniteyi düşündürür. Graves hastalığı ve soğuk nodülleri olan hastalar DTK için artmış riske sahiptir.

2.2.5.1. Biyokimyasal bulgular

Serum TSH düzeyinin normal aralığın üst yarısında veya normalden yüksek olması ile tiroid nodülünün malign olma olasılığı artar. Bu bulgu TSH' nın tiroid bezi için bir büyüme faktörü olması, artmış düzeylerinin de kanser gelişimini tetikleyebileceği hipotezi ile açıklanabilir [32]. Aynı zamanda artmış TSH kanser tanısı koyulan hastalarda ileri evre tiroid kanseri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir [33]. Tiroid nodülü olan hastalarda rutin kalsitonin bakılması önerilmemektedir.

2.2.5.2. Görüntüleme yöntemleri

Tiroid Ultrasonografisi (USG) tiroiddeki nodüllerin saptanmasında en hassas yöntemdir. USG ile 3 mm' nin üzerindeki nodülleri, nodülün boyutlarını, yapısını, ekojenitesini, kalsifikasyon varlığını, halo varlığını, kenar düzensizliğini, kanlanmasını, kıvamını, tiroid bezi boyutlarını, parankimin yapısını, boyundaki lenf bezleri değerlendirilir. USG ' de tiroid kanser riski ile ilişkili bulgular tablo-2.1 de gösterilmiştir.

Son zamanlarda gelişmiş ultrasonografik yöntemler ile nodülün kıvamı ölçülebilir hale gelmiştir. Elastografi adı verilen bu teknik ile nodüller sertlik-yumuşaklığına göre sınıflandırılabilir. Özellikle tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİAB) sonucu kuşkulu sitoloji olan nodüllerde elastografi ile %100 'e yakın oranda kanser saptanmıştır [34].

Sintigrafide tiroid nodülleri hormon aktivitesine göre hiperaktif, hipoaktif, normoaktif olarak görülebilir. Hiperaktif nodüllerin kanser olasılığı oldukça düşük iken (<%1) normoaktif ve hipoaktif nodüllerde kanser oranı %5-20 arasında değişmektedir.

Tablo 2.1. USG’ de tiroid kanser ile ilişkili bulgular

Artmış kanser risk ile ilişkili bulgular	Düşük kanser riski ile ilişkili durumlar
Hipoekoik	Hiperekoik
Mikrokalsifikasyon	Büyük, kaba kalsifikasyon
Santral kanlanma artışı	Periferik kanlanma artışı
Düzensiz kenar	Spongiform görünüm
İnkomplet halo	Kuyruklu yıldız şeklinde gölgelenme
Nodül genişliğinin daha uzun olması	
Nodül boyutunda artış olması	

- Tablo 2.1 Referans 39 ‘a göre düzenlenmiştir.

Fluorodeoxy-D-glukoz ile Pozitron Emülsiyon Tomografisi (FDG-PET) ile rastlantısal saptanan tiroid nodüllerinde kanser oranı ise %14-50 arasında bulunmuştur [35-37].

2.2.6. Tiroid nodüllerinde klinik yaklaşım

Tiroid nodülü saptanmış hastalarda TSH bakılması önerilmektedir. TSH düzeyi baskılı olan hastalarda nodülün otonomisini belirlemek amacıyla tiroid sintigrafisi çekilmelidir. Hiperaktif saptanmışsa aksi düşünülmekçe kanser olasılığı düşüktür, bu nedenle sitolojik inceleme gereksizdir. TSH düzeyi normal ya da yüksek saptanmış olan hastalarda ultrasonografi sonuçlarına göre nodülün sitolojik inceleme gerekliliği değerlendirilmelidir [38]. Tablo 2.2’ de ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları özetlenmiştir [39].

Tablo-2.2 Ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları [39]

Ultrasonografik patern	Nodülün ultrasonografik özellikleri	TİİAB için önerilen eşik nodül boyutu	Malignite riski
Yüksek şüpheli ultrasonografik görünüm varsa	Solid hipoeoik nodül veya parsiyel kistik bileşen içeren hipoeoik nodül ile aşağıdaki özelliklerin bir veya daha fazlasının bulunması: -Düzensiz kenar (infiltratif, microlobule) -Mikrokalsifikasyon - Transvers görüntüde yüksekliğin genişlikten fazla olması -Tiroid dışı yayılımının olması - Küçük geniş yumuşak doku bileşeni ile kenarında kalsifikasyonlar olması	≥1 cm	>%70–90
Orta şüpheli ultrasonografik görünüm varsa	Mikrokalsifikasyon, Tiroid dışı yayılım veya Transvers görüntüde yüksekliğinin genişlikten fazla olmadan düzgün sınırlı hipoeoik solid nodül	≥1 cm	%10-20
Düşük şüpheli ultrasonografik görünüm varsa	İzoekoik veya hiperekoik solid nodül veya mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar veya tiroid dışı yayılım ya da transvers görüntüde yüksekliğinin genişlikten fazla olmadan eksantrik solid alanların olduğu parsiyel kistik nodül.	≥1 ,5cm	%5-10
Çok düşük şüpheli ultrasonografik görünüm varsa	Düşük, orta ya da yüksek şüphe paterni ile açıklanan sonografik özellikleri olmadan süngerimsi veya kısmen kistik nodüller	≥2cm	<%3
Benign	Pür kistik nodül	Biyopsi gerekmez	< %1

2.2.6.1. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

Hastanın öyküsü, biyokimyasal parametreler, ultrasonografik ve sintigrafik bulgular malign nodül şüphesi uyandırmakla birlikte nodülün natürü hakkında ancak TİİAB kesin bir tanı verebilir. Deneyimli ellerde uygun örnek hastaların %90' ından fazlasında alınabilir. Uygun örneğin sensitivite ve spesifitesi %95' in üzerindedir.

TİİAB hemen her zaman , özellikle solid-kistik karışık nodüller, daha önceki örneklemede yetersiz sitoloji gelmiş olan ve örneklemede zorluk yaşanacak olan ,palpe edilemeyen/ posteriorda yer alan nodüller USG eşliğinde yapılmalıdır. 22-25 gauge iğne kullanılmalıdır. Nodülün içine girildiğinde 2-5 saniye ileri-geri hareketlerle aspirasyon yapılmalıdır. Spesmen her birinde en az 10 hücre olan 6-8 hücre kümesi içeren , birbirinden farklı aspirasyonlarla alınmış en az 2 saydam içermelidir. Eğer nodül karışık yapıda ise nodül içerisindeki solid alanlardan örnekleme yapmak gerekir. Ultrasonografik olarak kanser şüphesi taşıyan nodül varsa bu nodülden TİİAB yapılmalıdır. Tiroid bezinde birden çok, birbirine benzer, benign karakterde nodül varlığında ; boyutu en büyük olan nodülden biyopsi alınır. Farklı karakterde bir nodül eşlik ediyorsa bu nodül de örneklenmelidir.

2.2.6.2. Sitolojik sınıflama

TİİAB sonuçları ATA 2015' e göre altı kategoriye ayrılır; tanısız olmayan (yetersiz) , benign , önemi belirsiz atipi ya da önemi belirsiz foliküler lezyon, Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazi şüphesi, malignite şüphesi, malign [39].

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

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

Papiller tiroid kanseri hücrelerin çekirdek yapısına göre tanı alır. Çekirdek uzamış, membranı kalınlaşmış, kromatini şeffaflaşmış, oluklar ve inklüzyonlar içermektedir.

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

Anaplastik kanserlerde , epiteloid veya iğsi tümör hücreleri ve osteoklast benzeri hücreler belirgin nükleer atipi içerir halde bulunurlar. Arka planda nekroz ve inflamasyon görülür. İmmünokimyasal olarak tiroglobulin negatif, vimentin pozitif boyanırlar.

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

Folliküler neoplazi için kuşkulu sitolojiler folliküler adenom ya da folliküler kansere bağlı olabilir. Bu iki durum sitolojik olarak ayıramaz çünkü folliküler kanser tanısı ancak kapsül ya da damar invazyonu olduğunda konur. Mikroskopisinde arka planda az miktarda kolloid ve tek düze follikül hücre popülasyonu gözlenir. Hücreler üç boyutlu gruplar ve mikrofolliküller oluşturacak şekilde dizilmişlerdir. Mikrofollikül varlığı, folliküler neoplazi için tanısalıdır. 15’ ten az sayıdaki hücrenin , bir halkanın

en az üçte ikisini çevreleyecek şekilde sıralanmasına mikrofollikül denir. Daha önce yapılmamışsa bu nodüllerin sintigrafisi çekilmeli, nodül hiperaktif değilse lobektomi ya da tiroidektomi yapılmalıdır. Çünkü bu nodüllerin malignite riski yüksektir.

Eozinofilik sitoplazmaya, belirgin bir çekirdekçik yapısına sahip genişlemiş, yuvarlak çekirdeğe sahip follikül hücrelerine Hurtle hücreleri (HH) denir. Bu hücreler sitoplazmayı dolduran birçok genişlemiş mitokondriye sahiptirler. İmmünokimyasal olarak bakıldığında bu hücrelerin tiroglobulin salgıladığı, kalsitonin salgılamadığı görülmüştür. HH herhangi bir tiroid patolojisine özgün değildir. Nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, uzun süreli hipertiroidizm, yaşlı kişilerin tiroid dokusu ve daha önce boyun bölgesine radyasyon almış hastaların tiroidleri gibi benign durumlarda da görülebilirler. Bu gibi durumlarda HH çoğunlukla birkaç follikülü etkileyen az sayıda hücreden oluşmaktadır.

Hücre sel atipi içermeyen yaymalar benign olarak değerlendirilir. Benign sitoloji; nodüler guatr, multinodüler guatr, kolloid guatr, hashimoto tiroiditini kapsar.

2.3. Tiroid kanserleri

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

2.3.1. Papiller tiroid kanseri

İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid karsinomlarının %80'i iyi diferansiye tiroid kanseri , bunların da %60-80'i papiller kanserdir. İyot eksikliği olan ülkelerde folliküler ve anaplastik kanser oranı artmakta , papiller kanser oranı ise bir miktar azalmaktadır. Papiller kanser kadınlarda erkeklerden 2,5 kat daha sık görülmektedir. Çocukluk döneminde boyun bölgesine radyasyon alanlarda papiller tiroid kanser riski artmaktadır [40]. Papiller kanserlerin %95'i sporadik, %5'i aileseldir. Bu nedenle genetik eğilim papiller kanserde önemlidir. BRAF, RAS ve

RET/PTC1 yeniden düzenlenmesinin mitojen aktive protein kinazları papiller kanserde sık bulunur ve neredeyse papiller kanserli olguların her birinde bu 3 onkogenden birine ait mutasyon vardır. BRAF mutasyonu papiller kanserlerin %36-83' ünde bulunur [41]. Diferansiye tiroid kanserli hastalarda HLA DR1 ve HLA DR7' nin daha sık bulunduğu saptanmıştır. Tiroid karsinomları Cowden hastalığı, familial adenomatöz polipozis ve Gardner Sendromun gibi familial sendromlarla sıklıkla beraber bulunur. Diğer potansiyel risk faktörleri mesleksi ve çevresel faktörler [42, 43], hepatit C ilişkili kronik hepatit [44], artmış doğum sayısı ve ilk gebeliğin geç yaşta olmasıdır [45].

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

Mikrokarsinomlar <1 cm olan tümörlerdir ve okkült papiller kanser olarak adlandırılır. Klasik papiller kanserinin küçük formu gibidirler veya birkaç milimetrelilik enkapsüle olmayan çevre tiroid dokuyu infiltre eden sklerotik nodüller şeklinde görülebilirler. Otopside %15-30 arasında mikrokarsinom saptanabilir. Mikrokarsinomların prognozları iyidir.

Papiller tiroid karsinomunun çeşitli varyantları vardır. Tablo 3.1' de gösterilmiştir [46].

Papiller kanserler en sık 30-40 yaşlarında görülür. Genelde semptom vermezler. Çok ilerlemiş olgularda tiroid dışına yayılım nedeni ile dispne, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi semptomlar görülebilir. USG de mikrokalsifikasyonlara sık rastlanır. İnfiltratif ve multisentrik olma eğilimindedir. En sık lenfojen yolla metastaz yapar. Lenfojen metastazlar önce aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına olur. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir. Genç erişkinlerde genelde benign seyirlidir. 45 yaş üzerinde ölüm riski artmaktadır [47]. Tümör boyutu arttıkça prognoz kötüdür. Yumuşak doku metastazlarında ölüm riski 5 kat artmaktadır.

Tablo -2.3 Papiller tiroid kanseri varyantları

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

*Referans 46 ‘dan düzenlenmiştir.

2.3.2. Folliküler tiroid kanseri

Tiroid kanserlerinin %10’ unu oluşturur. İyot eksikliği olan ülkelerde folliküler kanser sıklığı artmaktadır. Yaşla birlikte sıklığı artar . 40-60 yaş arasında pik yapar. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat sık görülür [48]. Folliküler kanser yavaş büyüyen tiroid kitlesi şeklinde gelişir ve ilk tanı konduğunda olguların %25’ inde ekstratiroidal invazyon, %5-10’ unda lokal lenf bezlerinde metastaz ve %10- 20’ sinde uzak

metastaz vardır [49]. Tiroidi çevreleyen kaslara ve trakeaya invazyon karakteristik özelliğidir. Folliküler kanser akciğer ve kemiğe metastaz yapma eğilimindedir. Kemik metastazları osteolitikdir [50]. Sıklıkla lezyonlar I131 uptake yaparlar. Papiller kansere göre mortalitesi daha fazladır. Tanıdan 10-15 yıl sonra mortalite oranı %10-50 arasındadır.

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

Folliküler tümör ve kanserlerde PAX8/ PPAR gama yeniden düzenlemesi bulunur. Folliküler adenomların %10' unda, folliküler kanserlerin %41' inde PAX8/ PPAR gama füzyonu saptanmıştır [51]. Yeni yapılan çalışmalarda folliküler adenom oluşmasında RAS, Gsalfa, TSH reseptör mutasyonları ve 10 q ile 19q13 heterozigot kaybının folliküler adenom oluşmasında katkıda bulunduğunu göstermiştir.

RAS mutasyonu folliküler kanserlerin %40' ında görülür [52] ancak folliküler kansere spesifik değildir. RAS mutasyonu görülen folliküler kanserlerde mortalite daha yüksektir ve daha agresif seyreder [53].

PAX8/ PPAR gama translokasyonunu gösteren PPAR gama ekspresyonundaki artış kanser undiferansiye olunca kaybolur. Sahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PPAR gama immunohistokimyası translokasyonu saptamak için kullanılabilir [54].

Multipl genetik değişiklik varsa tiroid kanseri daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.

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

sıklıkla da beyin ve karaciğere yayılım görülebilir. Lenfatik metastaz daha seyrekir [50].

Hurthle hücreli neoplaziler , Folliküler kanserler gibi davranış gösterirler. Nüks eğilimi fazladır ve lokal invazyonla ölüme neden olurlar. Bu tümörler I131' i az tutarlar.

Minimal kapsül ve damar invazyonu olan genç hastalarda prognoz en iyidir. Yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür. Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir [50].

2.3.3. Medüller Tiroid Kanseri

Tüm tiroid kanserlerinin %5' ini oluşturmaktadır. Nöral krest kaynaklı C hücrelerinden köken alırlar. Bu nedenle nöroendokrin tümör gibi davranış gösterirler. Tüm medüller tiroid kanserlerinin %75' i sporadik, %25' i ailesel olarak görülürler. Sporadik formlar 4. ve 6. dekatta presente olurlar [55]. %75-95 tiroidde solid nodül ile saptanırlar. Ailesel olanlar MEN 2A, MEN 2B veya familial medüller tiroid kanseri (FMTC) olabilir. Ailesel formlar otozomal dominant özellik gösterirler. C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri hücreleri kalsitonin ve karsinoembriyogenik antijen (CEA) salgırlar. Ayrıca bu hücrelerin nadiren vazoaktif intestinal peptid (VIP), adrenokortikotrofik hormon (ACTH), kortikotrofik hormon (CRH) ve bazı biyolojik aminleri de salgıladığı bildirilmiştir.

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

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

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

Medüller tiroid kanserinin tedavisi cerrahidir. MEN sendromlarında eşlik eden diğer endokrinopatiler de taranmalıdır. Tablo-2.4' de MEN 2 sınıflaması gösterilmiştir

[55]. Ailesinde MEN sendromu bulunan bireyler de hem klinik hem de genetik olarak taranmalıdır. MEN 2B açısından genetik mutasyonu olanlara 6 aydan sonra, MEN 2A ve FMTK açısından genetik mutasyonları olanlara 5 yaşından önce tiroidektomi yapılmalıdır [56].

Medüller tiroid kanseri tedavisinde radyoaktif iyot tedavisinin yeri yoktur.

Tablo-2.4 MEN 2 sınıflaması

Tip 2A	Tip 2B
Klasik MEN 2A (medüller tiroid kanseri, feokromasitoma, primer hiperparatiroidizm)	Medüller tiroid kanseri
MEN 2A+ kutanöz liken amiloidoz	Feokromasitoma
MEN 2A+ Hirschsprung hastalığı	Diğer
Familyal medüller tiroid kanseri (feokromasitoma ve paratiroid hiperplazisi olmadan)	Mukozal nöromalar İntestinal ganglionöromalar Marfanoid görünüm

*Referans 55 ‘ ten düzenlenmiştir.

2.3.4. Anaplastik Tiroid Kanser

Tüm tiroid kanserlerinin %2-5’ ini anaplastik kanserler oluşturmaktadır [57, 58]. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 65 ‘tir. %10’ dan daha azı 50 yaşından gençtir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. %60-70’ i kadındır [59, 60].

Anaplastik tiroid kanserli hastaların yaklaşık %20’ sinde diferansiye tiroid kanseri hikayesi mevcuttur. %20-30’ unda eş zamanlı diferansiye tiroid kanseri vardır [61]. En sık papiller tiroid kanseri ile birlikte görülür.

Tipik olarak son zamanlarda hızlı büyüyen tiroid nodülü veya kitlesi vardır. Başlangıçta ağrısızken büyümenin çevre dokulara etkisi ile ağrı gelişebilir. Nodülün geliştiği lob başta olmak üzere tüm tiroid bezini büyütür. Birkaç ay içinde çevre dokulara ve uzak dokulara yayılır. Hastaların %15-20 ‘sinde başlangıçta uzak metastaz

bulunur [62, 63]. En sık uzak metastaz akciğere olmaktadır. %5-15 oranında kemik metastazı görülür.

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

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

2.3.5. Primer Tiroid Lenfoması

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

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

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

2.4. Otoimmün Tiroiditin Tiroid Kanseri İle İlişkisi

Otoimmün tiroiditle B hücreli lenfoma arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır [6]. HT ve tiroid lenfoması arasındaki benzer klonal bant dizilimleri primer tiroid lenfomasının HT' den geliştiğini düşündürmektedir. Yakın dönemde yayınlanmış iki geniş serili çalışmada HT' li hastalarda papiller tiroid kanseri üç kat daha sık saptanmıştır [64]. Moleküler çalışmalarda RET/ PTC-RAS-BRAF kaskadı tiroiditteki neoplastik olmayan folliküler hücrelerde daha sık eksprese edilmektedir, bu da HT'

deki enflamasyon ve erken dönem tümör büyümesi ile ilgili üst üste binen moleküler mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir [65, 66].

HT ile PTK arasındaki ilişki ilk olarak 1955 yılında Dailey ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [67].

1985 yılında ise Segal ve arkadaşları 7 vakada HT ve tiroid kanseri birlikteliğini tanımlamışlardır. Bu hastalardan ikisinde miks papiller ve folliküler kanser, 4 vakada folliküler kanser (bu hastalardan birinde anaplastik bölgeler mevcutmuş) , 1 vakada medüller kanser saptanmıştır. Bu vakaların hepsine total tiroidektomi yapılmış ve TSH supresyon tedavisi verilmiştir. Sadece 1 vaka radyoterapi almıştır. Bu hastaların tümü 17 yıllık hastalıksız sağkalımla izlenmişlerdir. Düşük dereceli olanlar dahil mortalitenin %9 olduğu tiroid kanserlerinde HT ile birlikte tiroid kanserinin daha iyi prognoza sahip olduğunu iddia etmişlerdir [68].

2005 yılında Cipolla ve arkadaşları HT ve PTK birlikteliğini araştırmışlardır. Bunun için tiroid kanseri nedeniyle opere olan 89 hasta ile guatr nedeniyle opere olan 89 hastayı içeren kontrol grubu olarak karşılaştırmışlardır. Tiroid kanseri nedeniyle opere olan 89 hastanın 71' inde PTK tanısı konulmuştur. Bu 71 hastanın 19' unda HT (%26,7) saptanmıştır. Guatr nedeniyle opere olan hastalardan sadece 8' inde (8,9) HT saptanmıştır. Üçüncü grup olarak da HT olup, opere olan 47 hastayı almışlardır. Bu 47 hastanın 13' ünde eş zamanlı PTK saptamışlardır (%27,6). Bu nedenle HT hastalarında artmış PTK insidansı olduğunu, HT' nin tiroid kanserinin bir prekürsörü olabileceğini iddia etmişlerdir. En azından HT hastalarının PTK yönünden dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.

2013 yılında Caturegli ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 15000 tiroidektomili hastanın %6' sını kapsayan 867 hashimoto tiroiditli hasta grubu incelenmiştir. 462 olguda izole HT, 405 olguda PTK, Multinodüler guatr, folliküler adenom ve karsinom, Hurtle hücreli adenom ve karsinom, paratiroid adenom, medüller tiroid kanseri gibi diğer tiroid patolojilerinin eşlik ettiği saptanmıştır. Bunların içerisinde en sık 231 hasta (%26,6) ile PTK görülmüştür [69].

2014 yılında Castagna ve arkadaşları tarafından yayınlanan literatürde nodülü olan hastalar nodüler OİT, nodüler GH, antikor negatif olan nodüler guatr, antikor pozitif olan nodüler guatr olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Histolojik incelemede

nodüler OİT olan grupta DTK prevalansı diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [70].

Bu birlikteliğin nedenini açıklamak için yapılan çalışmalardan ilkinde 1997 yılında Wirtschafter ve arkadaşları HT hastalarında RET/ PTK1 ve RET/PTK3 translokasyonlarının ekspresyonunun arttığını saptamışlar [71].

Bir diğer çalışmada 2002 yılında Arif ve arkadaşları her iki hastalığın da benzer immünohistokimyasal, morfolojik özellikleri ve RET/PTK gen yeniden düzenlemesi ile benzer moleküler profile sahip olduklarını ortaya koymuşlardır [72].

2004 yılında Burstein ve arkadaşları HT ve PTK ‘nın pluripotent p63+ kök hücre kalıntılarından başladığını iddia etmişlerdir. Bu p53+ hücreler pluripotenttir ve undiferansiye kalabilirler, tiroid follikül epiteline diferansiye olabilir, PTK ‘ya giden onkojenik değişikliğe uğrayabilirler [73].

Daha önceki çalışmaların aksine 2010 yılında Anıl ve arkadaşları tarafından yayınlanan prospektif bir çalışmada ise HT’ nin PTK için risk artışı yaratmadığı rapor edilmiştir [74]. Bu nedenle literatürde HT ve PTK ilişkisi için birbirine karşıt yayınlar bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hashimoto tiroiditi ile takip edilmiş, tiroid bezinde nodül saptanmış ve nodül biyopsisi uygulanmış olan hasta klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastane elektronik veri tabanı (Avicenna) vasıtasıyla hastaların verilerine ulaşıldı. Öncelikle bir veya daha fazla tiroid nodülüne sahip, kanda tiroid otoantikoru düzeyine bakılmış ve gerekli endikasyonlar dahilinde nodül ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmış olan hastalar seçildi.

Kontrol grubu olarak tiroid otoantikoru negatif , tek veya multipl nodülü olan hastalar seçildi.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alındı.

Hipertiroidisi olan, tiroid bezinde nodül olmayan hastalar, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldılar.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

1. 18 yaş ve üzerindeki hastalar
2. Tiroid bezinde nodülü olan ve tiroid nodülünden biyopsi yapılmış olan hastalar
3. Tirotoksikoz olmayan hastalar

Hashimoto tiroiditi tanımlaması;

- a. Ultrasonografide heterojen parankim , ekojen septasyonlar tanımlanmış olan
- b. Kanında antiTG ve /veya antiTPO düzeyleri bakılmış olan

864 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi.

Tanımlanan parametrelerden bir ya da fazlasına ve en az bir tiroid otoantikor pozitifliğine sahip olan hastalar Hashimoto olarak tanımlandılar (n=606).

Otoantikor düzeyleri negatif saptanan hastalar kontrol grubunu oluşturdu (n=258).

Hastaların demografik, laboratuvar, ultrasonografi, sitoloji ve patoloji bulguları kaydedildi.

USG verilerinde nodülün sayısı (tek, multipl) , boyutu, ekojenitesi (hipoekoik, hiperekoik, isoekoik, miks) , tipi (solid, kompleks, kistik) , kalsifikasyon varsa formu (mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon) , kenar düzensizliği, periferik

halo varlığı, vasküler akım (yok, tip1, tip2, tip3) varlığı değerlendirildi. USG Radyoloji veya Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından çekildi.

Sitoloji sonuçları benign ve malign olarak değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların laboratuvar verileri, ultrasonografi bulguları, sitoloji ve patoloji sonuçları kontrol grubu ile kıyaslandı.

Hashimoto grubunun , İİAB sonucu benign saptanan hastaları ile sonucu malign saptanan hastaların demografik özellikleri , ultrasonografi bulguları ve otoantikör pozitiflikleri birbiri ile ve tüm popülasyonun benign ve malign nodüllerine ait özellikleri ile karşılaştırıldı.

3.1.İstatistiksel yöntemler

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma , dağılımı normal olmayan değişkenler için median ‘min- maks’, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve % olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

Malignite oluşumuna etki eden parametrelerden bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli logistik regresyon analizi yapılarak risk katsayıları belirlenmiştir.

$P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaş ve cinsiyet açısından eşlenmiş 606 hashimoto ve 258 hashimoto olmayan nodüler guatr hastası olmak üzere toplam 864 hasta alındı. Cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hashimoto hastalarının yaş ortalaması $52,8\pm12,5$ iken , kontrol grubunun yaş ortalaması $53,1\pm9,5$ olarak saptandı. Kontrol grubunun minimum yaş değeri 23, maksimum yaş değeri 76 olarak saptandı. Hashimoto grubunun ise minimum yaş değeri 20, maksimum yaş değeri 94 olarak saptandı.

Hashimoto grubunda 81 erkek , 525 kadın bulunurken kontrol grubunda 36 erkek 222 kadın mevcuttur. Toplamda 117 erkek, 747 kadın mevcuttur.

Antihipertansif ilaç kullanımında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Diabetes mellitus, dislipidemi, romatoid artrit ve sjögren sendromu birlikteliği açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Servikal lenfadenopati (LAP) kontrol grubunda 11, hashimoto grubunda 45 hastada saptanırken her iki grupta da bu açıdan anlamlı fark bulunamadı (tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hashimoto ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hashimoto grubu (n/ %)	Kontrol grubu (n/ %)	Toplam	P değeri
Sayı	606	258	864	
Yaş ortalaması	$52,8\pm12,55$	$53,1\pm9,5$	$52,9\pm11,7$	0,927
Cinsiyet E/K	81/525 (%13,4/ %86,6)	36/222 (%14/ %86)	117/747	0,817
Antihipertansif ilaç alan	113 (%18,6)	59 (%22,9)	172 (%19,9)	0,155
DM	59 (%9,7)	32 (%12,4)	91 (%10,5)	0,242
Dislipidemi	23 (%3,8)	8 (%3,1)	31 (%3,6)	0,615
RA	4 (%0,7)	3 (%1,2)	7 (%0,8)	0,432
Sjögren sendromu	5 (%0,8)	3 (%1,2)	8 (%0,9)	0,702
Servikal LAP	45 (%7,4)	11 (%4,3)	56 (%6,5)	0,084

4.1.Hashimoto ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Serum TSH ve T4 değerleri hashimoto grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$, $p=0,013$). Hashimoto hastalarında AntiTg, anti TPO, HDL kolesterol anlamlı olarak daha yüksek; direkt bilirubin, B12 vitamini, GGT, trigliserid, ürik asit, sT3, açlık kan şekeri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$) (tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hashimoto ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hashimoto (mean±SD)	grubu Kontrol grubu (mean±SD)	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93,39±21,62	96,48±25,4	0,010
TSH (mikroIU/ml)	2,61 (min/max: 0,5/47)	1,45 (min/max: 0,4/6,17)	<0,001
Serbest T3 (pmol/L)	4,57±0,77	4,66±0,54	0,004
Serbest T4 (pmol/L)	11,5±2,53	11,01±1,8	0,013
AntiTg (IU/ml)	149,42±405,8	1,96±3,4	<0,001
AntiTPO (IU/ml)	288,53±379,99	1,47±2	<0,001
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,12±0,09	0,16±0,18	<0,001
B12 vitamini (pg/ml)	303,8±231,55	327±153	0,032
ALT (U/L)	19,29±8,92	19,35±7,14	0,645
AST (U/L)	20,48±10,51	19,65±5,17	0,437
GGT (U/L)	19,72±28	22,68±21,9	<0,001
HDL (mg/dl)	49,95±12	47,17±10,8	0,001
Trigliserid (mg/dl)	111,93±84,6	130,93±99	0,015
Ürik asit (mg/dl)	3,67±1,9	4,61±1,22	<0,001
Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7364,4±2055,16	7394,18±2153,39	0,957
Nötrofil/lenfosit	2,18±1,67	2,09±1	0,222
BUN (mg/dl)	11,65±4,14	12,08±3,96	0,108
Kreatinin (mg/dl)	0,715±0,29	0,721±0,2	0,941
LDL (mg/dl)	125,4±37,1	127,55±32,85	0,414
Nötrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4372,9±1810	4409,68±1787,9	0,615
Lenfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	2246,4±655	2255±680,9	0,620

B12 vitamini 250 pg/ml⁴ nin altında olanların oranı hashimoto grubunda daha yüksek saptandı (p=0,02) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 B12 vitamini düzeyi ve hasta sayıları

B12 vitamini	Hashimoto grubu (n/%)	Kontrol grubu (n/%)	Toplam
<250 pg/ml	240 (%39,6)	84 (%32,6)	324
≥250 pg/ml	366 (%60,4)	174 (%67,4)	540
Toplam	606 (%100)	258 (%100)	864

Bez parankim ekojenitesinin heterojen olması hashimoto grubunda daha sıktı (P<0,001).

Multipl nodül, kontrol grubunda 194 hastada, hashimoto grubunda 429 hastada saptandı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Nodül hacmi hashimoto grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,004). Nodülün solid, kompleks, kistik olması ihtimali her iki grupta benzerdi. Hipoeoik nodül kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Nodülde makrokalsifikasyon saptanması hashimoto grubundaki nodüllerde anlamlı olarak daha sık saptandı (p=0,005). Kenar düzensizliği ve periferik haloda anlamlı fark yoktur. Vasküler akımın olmaması ve Tip1 vasküler akım olması hashimoto grubundaki nodüllerde anlamlı olarak daha fazla saptandı. Nodülün kalsifikasyon durumuna göre hasta sayıları tablo 4.4 'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Nodülün kalsifikasyon özellikleri ve hasta sayıları

Kalsifikasyon	Hashimoto grubu (n/%)	Kontrol grubu (n/%)	Toplam
Yok	540 (%89,3)	217 (%84,1)	757
Mikro	46 (%7,6)	37 (%14,3)	83
Makro	19 (%3,1)	4 (%1,6)	23
Toplam	605 (%100)	258 (%100)	863

Biyopsi yapılan nodüllerde önemi belirsiz atipi, folliküler lezyon ve papiller tiroid kanseri hashimoto grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptandı ($P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$) (tablo 4.5).

Tablo 4. 5 Kontrol ve hashimoto grubunun sonuçları

Sitolojik Tanı	Hashimoto grubu (n,%)	Kontrol grubu (n, %)	Toplam (n,%)	P değeri
Kronik lenfositik tiroidit	241 (%47,8)	2 (%0,8)	243 (%32,2)	$<0,001$
Regresif değişiklik	120 (%23,8)	138 (%55,2)	258 (%34,2)	
Kistik guatr	52 (%10,3)	86 (%34,4)	138 (%18,3)	
Hiposelüler	21 (%4,2)	12 (%4,8)	33 (%4,4)	
Önemi belirsiz Atipi	44 (%8,7)	10 (%4)	54 (%7,2)	$<0,001$
Foliküler lezyon	6 (%1,2)	1 (%0,4)	7 (%0,9)	$<0,001$
Papiler kanser + malignite pozitif	20 (%4)	1 (%0,4)	21 (%2,8)	$<0,001$
Toplam	504	250	754	

Biyopsi yapılan nodüllerde ATA ‘ya göre şüpheli ve malign sitoloji hashimoto grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık saptandı ($P<0,001$, $P<0,001$) (tablo 4.6).

Tablo 4.6 ATA ya göre hasta sayıları

ATA	Hashimoto grubu (n, %)	Kontrol grubu (n, %)	Toplam (n, %)	P değeri
Yetersiz	23 (%4,3)	7 (%2,9)	30 (%3,9)	0,427
Foliküler	14 (%2,6)	7 (%2,9)	21 (%2,7)	
Şüpheli	39 (%7,3)	3 (%1,3)	42 (%5,4)	<0,001
Malign	20 (%3,7)	1 (%0,4)	21 (%2,7)	<0,001
Benign	439 (%82,1)	221 (%92,5)	660 (%85,3)	<0,001
Toplam	535	239	774	

Biyopsi yapılan nodüllerde Bethesda'ya göre sitolojide önemi belirsiz atipi ve malignite şüphesi olması hashimoto grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$) (tablo 4.7).

Hastalar sitolojilerine göre benign ve malign olarak gruplandırıldığında kontrol grubunda nodülün malign olma yüzdesi %5,1 iken hashimoto grubunda %14,3 'tür. Hashimoto grubundaki nodüllerde maligniteye daha sık rastlandı.

Tablo 4.7 BETHESDA' ya göre hasta sayıları

BEDHESTA	Hashimoto grubu (n, %)	Kontrol grubu (n, %)	Toplam (n, %)	P değeri
Yetersiz	17 (%3)	7 (%2,7)	24 (%2,9)	0,940
Tanısal olmayan	6 (%1,1)	0	6 (%0,7)	
Önemi belirsiz A tipi	20 (%3,6)	3 (%1,2)	23 (%2,8)	<0,001
Önemi belirsiz foliküler lezyon	17 (%3)	8 (%3,1)	25 (%3,1)	
Foliküler yada hurtle neoplazm/şüphesi	3 (%0,5)	0	3 (%0,4)	
Malignite şüphesi	41 (%7,3)	2 (%0,8)	43 (%5,3)	<0,001
Benign	457 (%81,5)	236 (%92,2)	693 (%84,8)	<0,001
Toplam	561	256	817	

Tablo 4.8 Kontrol ve hashimoto grubunun patoloji sonuçları

Patolojik Tanı	Hashimoto grubu (n, %)	Kontrol grubu (n, %)	Toplam (n, %)
Hashimoto	21 (%19,6)	0	21 (%18,4)
Nodüler guatr	34 (%31,8)	3 (%42,9)	37 (%32,5)
Foliküler adenom	5 (%4,7)	0	5 (%4,4)
Papiller tiroid kanser	43 (%40,2)	3 (%42,9)	46 (%40,4)
Medüller tiroid kanser	2 (%1,9)	1 (%14,3)	3 (%2,6)
Foliküler karsinom	2 (%1,9)	0	2 (%1,8)
Toplam	107	7	114

Kontrol ve hashimoto grubunda <1 cm ve >1 cm nodül sıklıkları her iki grupta benzerdi (P=0,497). Ancak tümör çapı 1 cm üzerinde olanlar hashimoto grubunda daha fazla saptandı (tablo 4.9).

Tablo 4.9 Tümör çapına göre hasta sayıları

Tümör çapı	Hashimoto grubu (n, %)	Kontrol grubu (n, %)	Toplam
<1 cm	15 (%14)	2 (%28,6)	17 (%14,9)
≥1 cm	36 (%33,6)	2 (%28,6)	38 (%33,3)
Malign olmayan	56 (%52,3)	3 (%42,9)	59 (%51,8)
Toplam	107	7	114

4.2. Hashimoto grubunda tiroid malignitesi

Hashimoto grubunda sitolojide malign saptanan hastaların daha genç yaşta olduğu görüldü. Malign nodüle sahip HT' li hastaların yaş ortalaması $47,6 \pm 15,6$ iken benign nodüle sahip HT' li hastaların yaş ortalaması $54 \pm 11,76$ saptandı ($P < 0,001$).

Hashimoto grubunda sitolojide malign ve benign saptananların cinsiyetleri arasında fark görülmedi ($p = 0,61$). Sitolojide malign saptananlarda diyabet daha az görüldü ($p = 0,013$).

Sitolojide malign saptananlarda benign olanlara göre Sevikal LAP'ın anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ancak bunların ultrasonografide reaktif olduğu saptandı.

Hashimoto grubunda sitolojide malign saptananlarda beyaz küre, nötrofil ve monosit anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,004$, $p = 0,017$, $p = 0,037$). Tiroid nodül tipi malign ve benign grupta benzer olarak saptandı ($p = 0,689$).

Tablo 4.10 Hashimoto grubunda nodülün kalsifikasyon özelliği ve hasta sayıları

Hashimoto nodül kalsifikasyon	Malign (n, %)	Benign (n, %)	Toplam (n, %)	P değeri
Yok	67 (%83,8)	433 (%90,2)	500 (%89,3)	
Mikro	12 (%15)	30 (%6,2)	42 (%7,5)	0,007
Makro	1 (%1,2)	17 (%3,5)	18 (%3,2)	0,491
Toplam	80	480	560	

Hashimoto grubunda nodülde mikrokalsifikasyon varlığı malign nodüllerde anlamlı olarak daha sık saptandı ($p = 0,007$) (tablo 4.10). Nodülde kenar düzensizliği varlığı malign grupta anlamlı olarak daha sık saptandı ($p = 0,033$).

Tiroid nodül ekojenitesi ve nodül etrafında periferik halo olması her iki grupta benzer olarak saptandı ($p = 0,317$, $p = 0,797$).

Nodülde Tip 2 vasküler akım varlığı malign grupta anlamlı olarak daha sık olarak görülmüştür ($p= 0,044$).

Hashimoto tiroiditinde maligniteyi artıran nedenlerin regresyon analizi yapıldı. Buna göre;

Yaş azaldıkça malignite riski artmaktadır (OR 0,96) (%95 C.I 0,94-0,98).

Servikal LAP olması malignite riskini 4,6 kat artırmaktadır (OR 4,59)(%95 C.I 2,22- 9,48).

Nodülde kenar düzensizliğinin varlığı malignite riskini 2,4 kat artırmaktadır (OR 2,45) (%95 C.I 0,92-6,49).

4.3. Kontrol grubunda tiroid malignitesi

Kontrol grubunda malign nodüle sahip hastaların yaş ortalaması $47,4\pm10,6$ iken benign nodüle sahip hastaların yaş ortalaması $53,4\pm9,3$ tür ($P=0,058$). Kontrol grubunda servikal LAP olması malign ve benign grupta benzer saptandı. Tiroid nodülünün tipi, nodülde kalsifikasyon ve kenar düzensizliğinin olması malign ve benign grupta fark olmadığı görüldü.

Kontrol grubunda maligniteyi artıran nedenlere yönelik regresyon analizi yapıldı. Buna göre;

Yaş azaldıkça malignite riski artmaktadır (OR 0,93) (%95 CI 0,86-0,99).

HDL kolesterolün azalması malignite riskini artırmaktadır (OR 0,93) (%95 CI 0,87 -1).

4.4. Korelasyon tabloları

Hashimoto ve kontrol grubunda tiroid hacminin ilişkili olduğu laboratuvar tetkiklerini göstermek için oluşturulan korelasyon analizi tablo 4.11 de gösterilmiştir. Buna göre kontrol grubunda tiroid hacmi ile TSH arasında negatif yönde orta düzeyde, HDL ve total kolesterol ve MPV ile zayıf düzeyde korelasyon varken, serbest T3, ürik asit, direk bilirübin, ALT, GGT, BUN, kreatinin ile pozitif yönde zayıf korelasyon mevcuttur.

Hashimoto grubunda tiroid hacmi ile TSH ve AST negatif yönde zayıf korelasyon gösterirken, serbest T3, total bilirubin, GGT, ürik asit, açlık kan şekeri ile pozitif yönde zayıf korelasyon göstermektedir.

Tablo 4.11 Hashimoto ve kontrol grubunda tiroid hacmi ile ilişkili korelasyon analizi

Korelasyon katsayısı/p değeri	Grup Kontrol	Tiroid hacmi	Grup Hashimoto	Tiroid hacmi
TSH		-0,535** (p<0,001)		-0,230** (p<0,001)
Serbest T3		0,284** (p<0,001)		0,113** (p=0,007)
Serbest T4		0,04 (p=0,524)		0,076 (p=0,063)
Anti Tg		-0,097 (p=0,120)		-0,007 (p=0,857)
Anti TPO		0,007 (p=0,915)		0,037 (p=0,370)
Beyaz küre		-0,002 (p=0,971)		0,030 (p=0,458)
Nötrofil		-0,026 (p=0,682)		0,046 (p=0,263)
Lenfosit		0,042 (p=0,505)		-0,006 (p=0,893)
Monosit		-0,047 (p=0,452)		0,071 (p=0,081)
MPV		-0,132* (p=0,033)		-0,073 (p=0,073)
Nötrofil/lenfosit		-0,043 (p=0,489)		0,052 (p=0,204)
Total bilirubin		0,023 (p=0,714)		0,139** (p=0,002)
Direkt bilirubin		0,182** (p=0,003)		0,083 (p=0,061)
B12 vitamini		0,031 (p=0,616)		0,001 (p=0,971)
ALT		0,186** (p=0,003)		0,014 (p=0,725)
AST		0,066 (p=0,295)		-0,100* (p=0,015)
GGT		0,141* (p=0,023)		0,200** (p<0,001)
LDL		-0,073 (p=0,261)		-0,039 (p=0,374)
HDL		-0,244** (p<0,001)		-0,065 (p=0,139)
Total kolesterol		-0,172** (p=0,008)		-0,036 (p=0,408)
Trigliserid		0,078 (p=0,210)		0,065 (p=0,108)
Ürik asit		0,259** (p<0,001)		0,158** (p<0,001)
AKŞ		0,038 (p=0,539)		0,111** (p=0,007)
BUN		0,172** (p=0,006)		0,001 (p=0,972)
Kreatinin		0,188** (p=0,002)		-0,006 (p=0,888)

*p<0,05 **p<0,01

4.5. Tüm hasta grubunda malign ve benign sitoloji özellikleri

Sitolojide 724 hasta benign, 93 hasta malign olarak belirlendi. Sitolojide malign saptananların yaş ortalaması $47,6 \pm 14,9$ iken benign grubun yaş ortalaması $53,8 \pm 11$ olarak saptandı (tablo 4.12). Kansere genç yaş grubunda anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($P < 0,001$).

Diabetes mellitus olan 90 hastanın 87'si (%12) benign sitoloji, 3'ü (%3,2) malign sitolojiye sahipti ($p = 0,011$).

Tablo 4.12 Sitolojide malign ve benign saptananların demografik özellikleri

	Malign sitoloji	Benign sitoloji	P değeri
Yaş ortalaması	47,6±14,9	53,8±11	<0,001
Cinsiyet K/E	82 / 11 (%88,2/ %11,8)	626 / 98 (%86,5/%13,5)	0,648
Toplam sayı	93	724	
Diabetes mellitus	3 (%3,2)	87 (%12)	0,011
Hiperlipidemi	1 (%1,1)	30 (%4,1)	0,243
Romatoid artrit	1(%1,1)	6(%0,8)	0,572
Sjögren sendromu	1(%1,1)	7 (%1)	1
Servikal LAP	17 (%18,3)	32 (%4,4)	<0,001

TSH, antiTg, antiTPO, beyaz küre, monositin artması malignite ile anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

B12 vitamininin, LDL kolesterolün azalması malignite ile daha anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Serbest T3, serbest T4, nötrofil, lenfosit, MPV, nötrofil/lenfosit, ALT, AST, GGT, HDL kolesterol, total kolesterol, ürik asit, AKŞ, BUN, kreatinin, total ve direkt bilirübinin malignite ile ilişkisi bulunmadı (tablo 4.13).

Tiroid bezinin parankim ekojenitesinin hafif, orta ve ileri heterojen olması malignite ile anlamlı bulundu ($P < 0,05$).

Nodül sayısı ile malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Nodülde Tip 2 vasküler akım olması malign grupta anlamlı olarak daha sık olarak bulundu ($P = 0,015$). Nodülde kenar düzensizliği varlığı , nodül etrafında periferik halo varlığı ve nodül tipi ile ilgili benign ve malign grupta anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. 13 Laboratuvar parametrelerinin malignite ile ilişkisi (mean±SD)

	Benign	Malign	P değeri
TSH	2,18 ±3	2,64 ±2,3	0,011
B12	316,7 ± 212	258,8 ± 166,5	0,010
LDL	127 ± 36,4	120 ± 32,18	0,047
AntiTg	94,65 ± 334,3	175 ± 409,6	0,047
AntiTPO	183,59 ± 328	298,37 ± 441,7	0,002
Beyaz küre	7320 ± 2091	7767 ±2062	0,020
Monosit	522 ± 168,8	566,4 ± 192,6	0,045
Nötrofil/lenfosit	2,15 ±1,52	2,1 ± 1,09	0,760

Sitolojisi malign veya benign olan grupta USG de, laboratuvar tetkiklerinde anlamlı saptanan verilerin regresyon analizi yapıldı.

Servikal LAP malignite riskini 4,6 kat artırmaktadır (OR 4,64) (%95 CI 2,35-9,18).

B12 vitaminin azalması malignite riskini artırmaktadır (OR 0,99) (%95 CI 0,99-1).

Hafif –orta heterojen parankim maligniteyi 2,2 kat (OR 2,2) (%95 CI 1,23-4,16), ileri heterojen parankim maligniteyi 3 kat (OR 3) (%95 CI 1,18-7,72) artırmaktadır.

Nodülde tip 2 vasküler akım olması maligniteyi 2,5 kat artırmaktadır (OR 2,56) (%95 CI 1,13-5,81).

TSH'nin 2 mikroIU/ml ' nin üzerinde olması malign olma olasılığını 1,8 kat artırmaktadır (OR 1,89) (%95 CI 1,22-2,92) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 TSH düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişki

		Benign (n/ %)	malign(n/ %)	toplam(n)	P değeri
TSH	≤2	484 (%66,9)	48 (%51,6)	532	0,004
mikroIU/ml					
TSH	>2	240 (%33,1)	45 (%48,4)	285	
mikroIU/ml					
Toplam		724 (%100)	93 (%100)	817	

AntiTg düzeyleri kanser olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. AntiTg düzeyinin 200 IU/ml ve üzerinde olması malignite riskini 2,17 kat artırmaktadır (OR 2,17) (%95CI 1,26-3,75) (tablo 4.15).

Tablo 4.15 AntiTg düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişki

		benign(n/%)	malign(n/%)	toplam(n)	P değeri
AntiTg	<200	643 (%88,8)	73 (%78,5)	716	0,004
IU/ml					
AntiTg	≥200	81 (%11,2)	20 (%21,5)	101	
IU/ml					
Toplam		724 (%100)	93 (%100)	817	

AntiTg ile benzer şekilde AntiTPO düzeyleri de kanser olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu . AntiTPO düzeyinin 9 IU/ml 'un üzerinde olması malignite riskini 1,8 kat artırmaktadır (OR 1,8) (%95 CI 1,14-2,83) (tablo 4.16).

Tablo 4.16 AntiTPO düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişki

		benign(n/%)	malign(n/%)	toplam(n)	P değeri
AntiTPO≤9 IU/ml		351 (%49)	32 (%34,8)	383	0,010
AntiTPO>9 IU/ml		365 (%51)	60 (%65,2)	425	
Toplam		716 (%100)	92 (%100)	808	

4.6 Kanser ile ilişkili olan parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri

Tablo 4.17 Kanser ile ilişkili olan parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri

		sensitivite	Spesifite
Yaş	<46,5	%50	%74
TSH	>1,65 mikroIU/ml	%62	%57
AntiTg	>15,6 IU/ml	%40	%75
AntiTPO	>15,1 IU/ml	%64	%53
Beyaz küre	>6150x10 ³ /mm ³	%82	%30
Monosit	>440x10 ³ /mm ³	%74	%36
B12 vitamini	<324 pg/ml	%80	%39

Mikrokalsifikasyon , makrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, tip 2 veya tip 3 vasküler akım gibi USG parametrelerinin spesifiteleri kanseri saptama açısından daha yüksek bulundu (tablo 4.18).

Tablo 4.18 Kanserde önemli olan USG parametrelerinin sensitivite ve spesifiteleri

	sensitivite	Spesifite
Mikrokalsifikasyon	%15	%90
Makrokalsifikasyon	%10	%96
Kenar düzensizliği	%75	%96
Kalsifikasyon ve kenar düzensizliği ve vasküler akım varken	%53	%91
Kalsifikasyon veya kenar düzensizliği veya vasküler akım biri varken	%32	%78

Hashimoto grubunda nötrofil ve monosit sayılarının yüksek olması malignite görülme olasılığını arttırmaktadır (tablo 4.19).

Tablo 4.19 Hashimoto grubunda kanserde rolü olan parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri

	Sensitivite	Spesifite
Nötrofil >3470 x10 ³ /mm ³	%83	%32
Monosit >440 x10 ³ /mm ³	%77	%37

Hashimoto grubundaki hastalarda mikrokalsifikasyon , makrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, tip 2 veya tip 3 vasküler akım gibi USG parametrelerinin spesifiteleri daha yüksek olarak saptandı (tablo 4.20).

Tablo 4.20 Hashimoto grubunda kanserde rolü olan USG parametrelerinin sensitivite ve spesifiteleri

	Sensitivite	Spesifite
Mikrokalsifikasyon	%15	%93
Makrokalsifikasyon	%14	%96
Kenar düzensizliği	%87	%96
Kalsifikasyonve kenar düzensizliği ve vasküler akım varken	%50	%93
Kalsifikasyonveya kenar düzensizliği veya vasküler akım biri varken	%32	%82

Kontrol ve hashimoto grubunda ATA ve BETHESDA sınıflamalarının hem sensitivite hem de spesifiteleri yüksek bulunmuştur. Yüzdelere aşağıda tablo 4.21 de gösterilmiştir.

Kontrol ve hashimoto grubunda ATA ve BETHESDA' ya göre yetersiz gelme oranı her iki grupta da anlamlı saptanmadı. BETHESDA ' ya göre yetersizlik oranları kontrol grubunda %2,7 iken , hashimoto grubunda %2,8 saptandı. ATA' ya göre yetersizlik oranları ise kontrol grubunda %2,7 hashimoto grubunda %3,8 saptandı.

ATA' ya göre malignite şüpheli gelme oranı hashimoto grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($P=0,001$) . BETHESDA' da böyle bir fark saptanmadı.

Tablo 4.21 Kontrol ve Hashimoto grubunda ATA ve BETHESDA ‘nın sensitivite ve spesifiteleri

	Sensitivite	Spesifite
Kontrol grubu	%100	%99
ATA benign’e karşı şüpheli ve malign		
Hashimoto grubu	%98	%96
ATA benign’e karşı şüpheli ve malign		
Kontrol grubu	%100	%99
BETHESDA benign’e karşı şüpheli ve malign		
Hashimoto grubu	%98	%95
BETHESDA benign’e karşı şüpheli ve malign		

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroid maligniteleri tüm kanserlerin %1' inden azını oluşturmaktadır, aynı zamanda tiroid kanserleri en sık endokrin kanserlerdir. Tiroid nodülü olan hastaların %5'i tiroid kanseridir. Diferansiye olan papiller ve folliküler kanserler en sık görülen tipleridir.

HT ve DTK birlikteliği halen tartışmalıdır. Bu ilişki ilk defa 1955 yılında Dailey ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. 35 vakada %17,7 oranında DTK saptanmıştır [67].

Bizim retrospektif çalışmamızda HT grubunda tiroid kanseri %14,3 oranında saptanırken, kontrol grubunda %5,1 oranında saptandı. Bir başka deyişle HT 'li hastalarda malignite 3 kat daha sık gözlenmektedir. Singh ve arkadaşları tarafından yayınlanan metaanalizde HT' li hastalarda tiroid kanser sıklığı 2,48 kat arttığı gözlenmiştir [75].

2005 yılında Cipolla ve arkadaşları HT ve PTK birlikteliğini araştırmışlardır. Bunun için tiroid kanseri nedeniyle opere olan 89 hasta ile guatr nedeniyle opere olan 89 hastayı içeren kontrol grubu olarak karşılaştırmışlardır. Tiroid kanseri nedeniyle opere olan 89 hastanın 71' inde PTK tanısı konulmuştur. Bu 71 hastanın 19' unda HT (%26,7) saptanmıştır. Guatr nedeniyle opere olan hastalardan sadece 8' inde (%8,9) HT saptanmıştır. Üçüncü grup olarak da HT olup, opere olan 47 hasta alınmıştır. Bu 47 hastanın 13' ünde eş zamanlı PTK saptamışlardır (%27,6). Bu nedenle HT hastalarında artmış PTK insidansı olduğunu, HT' nin tiroid kanserinin bir prekürsörü olabileceğini iddia etmişlerdir. En azından HT hastalarının PTK yönünden dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar [64].

2008 yılında Replinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hashimoto tiroiditi olan kadınlara sağlıklı kontrollere göre % 30 daha fazla PTK eşlik ettiği ileri sürülmüştür [76].

2013 yılında Caturegli ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 15000 tiroidektomili hastanın %6' sını kapsayan 867 hashimoto tiroiditli hasta incelenmiştir. 462 olguda izole HT, 405 olguda PTK, Multinodüler guatr, folliküler adenom ve karsinom, Hurtle hücreli adenom ve karsinom, paratiroid adenom, medüller tiroid kanseri gibi diğer tiroid patolojilerinin eşlik ettiği saptanmıştır. Bunların içerisinde en

sık 231 hasta (%26,6) ile PTK görülmüştür [69]. HT' de DTK sıklığını %1 ile %7 arasında değişen çalışmalar mevcuttur [74, 77-79].

HT-PTK arasındaki ilişki çalışmalarda her zaman artış yönünde saptanmamıştır. 2010 yılında Anıl ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise HT' nin PTK için risk artışı yaratmadığı iddia edilmiştir [74]. 2015 yılında Başer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HT olan ve olmayan grupta kanser riskini benzer saptamışlardır [80].

Çalışmamızda hashimoto grubunda PTK ve önemi belirsiz atipi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hashimoto grubunda 20 hastada (%4) PTK saptanırken, kontrol grubunda 1 hastada (%0,4) PTK saptandı. ATA' ya göre şüpheli ve malign sitoloji , BETHESDA'ya göre önemi belirsiz atipi ve malignite şüphesi HT grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Bizim çalışmamız da literatürdekilerle benzer saptandı.

Çalışmamızda HT' li hasta grubunda sitolojide kanser saptananlarda yaş ortalaması $47,6 \pm 15,6$ saptanırken , sitolojisi benign olanların yaş ortalaması $54 \pm 11,7$ saptandı. Kontrol grubunda da benzer şekilde kanser saptananlar daha genç yaş grubunda gözlendi. Kebebew ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanser saptanan kronik lenfositik tiroiditli hastaların yaş ortalamaları 45,5 iken benign grubun 54 saptanmıştır. Kurukahvecioğlu ve arkadaşlarının yaptığı 922 hastanın bulunduğu başka bir çalışmada PTK ve HT beraber olan hastalarda sadece PTK saptananlara göre daha genç olduğu görülmüştür [81-83]. Grani ve arkadaşlarının kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda kanser riskini araştırdıkları çalışmada şüpheli sitolojisi olan hastalarda yaş ortalamasının benign saptananlara göre daha düşük olduğu, OR =0, 94 olduğu görülmüştür [84].

Çalışmamızda HT' li hastaların ultrasonografik bulgularında tiroid parankiminin heterojen olması ve nodül hacmi azalmış olması kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık bulundu. Aynı zamanda tiroid bezinin parankim ekojenitesinin hafif, orta ve ileri heterojen olması kanser ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda kanser riskinin parankim heterojenitesi arttıkça kanser riskinin de 2,2 ile 3 kat arttığı saptandı. Nodülün tipi, kenar düzensizliği, periferik halo hem hashimoto hem de kontrol grubunda benzer bulundu. USG Radyoloji veya Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından çekilmiş olup, subjektif farklılıklar olabilir. Bu da çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Durfee ve arkadaşlarının 162 tiroid kanseri ile yapılan bir çalışmasında da antiTPO pozitif olan gruptaki tiroid bezi daha heterojen bulunmuştur ve antiTPO pozitif kanser grubunda parankim heterojenitesi %57 iken antiTPO negatif kanser grubunda %26 saptanmıştır [85].

Çalışmamızda HT 'li malign hasta grubunda servikal LAP anlamlı olarak yüksek bulunurken kontrol grubunda böyle bir fark saptanmadı. Servikal LAP olması hashimoto grubunda kanseri 4,6 kat arttırdığı saptandı. Bu lenfadenopatilerin hepsinin reaktif olduğu görüldü. USG Radyoloji veya Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından çekilmiş olup, subjektif farklılıklar olabilir. Bu da çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde servikal LAP % 26 oranında HT grubunda daha fazla bulunmuştur [85]. Başka bir çalışmada >1 cm benign görünümlü servikal lenf bezlerinin varlığı tiroid kanseri için % 82 duyarlılık,% 90 özgüllük ve % 68 pozitif prediktif değere sahip olduğu saptanmış. [86] Bizim çalışmamız servikal LAP' ın reaktif bile olsa hashimoto tiroiditinde kanseri arttırdığını gösteren ilk çalışmadır. Servikal LAP malignite için önemli bir öngördürü parametredir. USG 'de servikal LAP olan HT olan hastalar kanser gelişimi açısından daha dikkatli izlenmelidir.

Çalışmamızda mikrokalsifikasyon ve kenar düzensizliği HT' li malign grupta benign gruba göre daha fazla saptandı. Durfee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da mikrokalsifikasyon HT ' li grupta %24 'e %19 daha çok bulunmuştur [85]. Kenar düzensizliğinin olması çalışmamızda kanseri 2,4 kat arttırdığı saptandı. Bu da kılavuzlardaki malign nodülün USG özellikleri ile uyumludur [87]. Kontrol grubundaki malign grupta böyle bir fark saptanmadı. Hashimoto grubunda nodülün etrafında periferik halo olması ile kanser arasında ilişki saptanmadı. Anderson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da periferik halo olmaması çalışmamızı desteklemiştir [88].

Çalışmamızda AntiTg ve antiTPO artması malign grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. AntiTg ≥ 200 IU/ml olması maligniteyi 2,17 kat artırmaktayken [89-92] , antiTPO >9 IU/ml olması maligniteyi 1,8 kat artırdığı saptandı. Azizi ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada antiTg artması kanser riskini 2,2 kat arttırdığı saptanmıştır. Ancak antiTPO ile ilişki saptanmamıştır. Grani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antiTg pozitif olanlarda şüpheli sitolojiye daha sık rastlanmıştır, OR: 1,74 olarak hesaplanmıştır. Ancak Azizi ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmaya benzer bir şekilde antiTPO ile ilişki saptanmamıştır [84]. Bazı çalışmalarda sadece antiTg artışı malignite ile ilişkili bulunurken , bazılarında da hiç ilişki görülmemiştir [93]. Tiroid kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki komplekstir ve henüz tamamıyla anlaşılamamıştır. Diğer çalışmalarda da tiroid kanser ve hashimoto arasındaki ilişkinin antikor spesifik olduğu gösterilmiştir [83, 89, 90, 94]. Paparodis ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada HT ve DTK arasındaki ilişki araştırılmış. Ötiroid ve düşük doz levotiroksin replasmanı alan hastalarda DTK riski artmış aynı zamanda antiTPO yüksek olması DTK için koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur [95]. Tiroglobulin antikorunun tümör büyümesine etkisi vardır veya spesifik tümörejenik inflamatuvar yanıt ile yakından ilişkilidir.

Çalışmamızda TSH' nin 2 mikroIU/ml 'nin üzerinde olmasının tiroid kanseri riskini 1,8 kat artırdığı görüldü. 2008-2009 yıllarında yapılan Haymart ve arkadaşlarının yaptığı 843 hastanın katıldığı çalışmada TSH konsantrasyonundaki artışla tiroid kanser gelişmesi riskinin paralel bir şekilde arttığı saptanmıştır [94, 96]. 1500 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada Boelaert ve arkadaşları TSH >0,9 mikroIU/ml olması tiroid kanser riskini arttırdığını göstermişlerdir. Ancak çalışmada tiroid hormon replasman tedavisi alıp almadığı belirtilmemiştir [32]. Gabalec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük TSH değerlerinin tiroid kanser riskini azalttığını göstermişler [97]. Azizi ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada TSH ≥ 1 mikroIU/ml üzerinde olması kanser riskini 1,49 kat arttırdığı saptanmıştır. HT uzamış kronik inflamatuvar süreç, T hücre anormalliği ve buna bağlı immunsupresyon defekti, hasarlanan tiroid dokusu sonucunda gelişen hipotiroidinin TSH stimülasyonunu uyarması dolayısı ile uzamış TSH etkisi sebebiyle tiroid karsinomu gelişebilir [98].

Nötrofil /lenfosit oranında artış 2014 yılında Koçer ve arkadaşları tarafından yapılan , 2015 yılında da Liu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda PTK gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmişlerdir [99, 100]. Ancak bizim çalışmamızda anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmamızda beyaz küre sayısının artması kanser saptananlarda anlamlı olarak daha fazla bulundu. Bu ilişki daha önce akciğer kanserinde görülmüş olsa da tiroid kanserinde daha çok vaka bazında bulunmaktadır. Bu da tümör dokusundan salınan koloni stimüle edici faktörlere (CSF) bağlı olduğu düşünülmektedir [101, 102].

Çalışmamızda monosit sayısının artması kanser saptananlarda anlamlı olarak daha fazla bulundu. Tümörlerin progresyonunda mikroçevrelerini infiltre eden monosit ve makrofajların önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Böyle bir korelasyon olup olmadığı çeşitli tümör tiplerinde daha önce yapılmış bazı çalışmalarla değerlendirilmiştir. Şimdiye kadar en çok çalışma gastrointestinal sistem kanserleri, akciğer kanseri, nazofarenks kanseri ve pankreas kanseri ile yapılmıştır. Li ve arkadaşlarının yaptığı 46 kolorektal kanser hastası ve 22 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada dolaşımdaki farklı alt serilerdeki monositler flow sitometri ile değerlendirilirken makrofajların farklı alt serileri ise 30 tümör dokusu ve 12 non-tümör dokunun lamina propria mononükleer hücrelerinden analiz edilmiştir. Bunlara ek olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) ve plazma sitokin düzeyleri de ölçülmüş ve bu değerlerin birbirleriyle potansiyel ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu ölçümler sonunda CD14+CD169+ dolaşan monositler ve tümör infiltre edici makrofajlar ile plazma interleukin-10 (IL-10) ve CEA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile CD14+CD169+ hücrelerin frekansında bir artış ile kolorektal kanser oluşumu arasında bir ilişki olabileceği öngörülmüştür [103]. Bizim çalışmamız tiroid kanserlerinde monositin artabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Monositoz ile tiroid kanseri gelişimi riski açısından daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda B12 vitamininin azalması kanser saptananlarda daha fazla olduğu saptandı. Homosistein ve B12 vitamini DNA sentezi ve metilasyonda önemli rol oynamaktadır. B12 vitamininin azalması literatürlerde akciğer, kolorektal ve meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Böyle bir durumda da daha çok kullanılan kemoterapinin yan etkileri, komorbid durumlar, malabsorbsiyona bağlanmıştır [104]. Çinde yapılan bir çalışmada vitamin B12-ilişkili genlerin içindeki varyantlar ve mide kanseri arasındaki ilişki araştırılmış. Dolaşımdaki B12 vitamini konsantrasyonu ile ilgili varyantlar mide kanseri oluşumu ile ilişkili bulunmuştur [105]. Tiroid kanseriyle B12 vitamininin azalması arasındaki ilişki ilk defa bizim çalışmamızda gösterilmiştir. B12 eksikliği ile tiroid kanseri gelişimi riski açısından daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda LDL kolesterolün azalması kanser ile ilişkili bulundu. Daha önce yapılmış çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer bir sonuç bulunmamaktadır. TSH

artışıyla hiperlipidemi arasındaki ilişki 2003 yılında yapılan bir çalışmada görülmüştür. 55 kişiyle yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidi olan hastalarda düşük serum total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerine sahip olma eğilimindedir. Bu değerlerin antitiroid tedaviden sonra arttığı görülmüştür [106]. Statin kullanımı ile kanser arasındaki ilişki daha önce birkaç çalışmada araştırılmıştır. Bunun en iyi bilineni Poynter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmaya göre statin kullanımı ile kolorektal kanser riskindeki rölatif azalma %47 olarak saptanmıştır [107]. Tiroid kanserli hastalarda statin kullanımı ile yapılan vaka-kontrol çalışmasında daha önce düzenli ve düzensiz statin kullanan hastalar karşılaştırılmış, düzenli statin kullanan kadınlarda tiroid kanser riskinin 1,4 kat arttığı saptanırken, düzenli kullanmayan erkeklerde 1,2 kat arttığı saptanmıştır. Burada kadında artmış kanser oranına östrojenin de etkisi olabileceği vurgulanmıştır. Ancak düzenli statin kullanımının bir risk olabileceği vurgulanmıştır [108]. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumlu olup LDL ‘nin azalması kanser için bir risk faktörü olup olmamasıyla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diabetes mellitusu (DM) olan 90 hastanın 87’ si (%12) benign sitoloji, 3’ü (%3,2) malign sitolojiye sahipti. Çalışmamızda DM malign sitolojide daha az görülmesinin nedeni tanı konulamamış olması, retrospektif olarak taranan sistemde veri eksikliği olabilir. 2012’ de yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızın tersine tiroid kanseri olan hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarına daha çok rastlanmıştır [109]. İnsülin direnci nedeniyle artmış insülin seviyesi insülin growth faktör-1 (IGF-1) seviyesinde artışa neden olmaktadır. IGF-1 reseptörlere bağlanarak otokrin ve parakrin etkilere yoluyla çoğalma ve farklılaşmasını uyarır ve malign transformasyon neden olabilir İnsülin ayrıca büyüme faktörlerinin mitojenik aktivitesini yükseltir.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve USG ‘ nin kanser yakalamadaki başarısı kontrol grubuyla benzerdir. Biyopsi ve USG bu konuda parankim harabiyetine rağmen diğer nodülü olan hastalar kadar yüksektir.

Sonuç olarak günümüzde tiroid kanseri artmaktadır. HT ve tiroid kanseri arasındaki ilişki pek çok çalışmada irdelenmiş ve çok farklı sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer şekilde HT’ li hastalarda DTK sıklığının arttığı görüldü. Serum antiTg ve antiTPO artması tiroid nodülü olan hastalarda artmış tiroid kanser ile ilişkilidir. TSH’ nin 2 mikroiU/ml üzerinde olması

tiroid kanserinde önemli bir belirleyici faktördür. HT ve tiroid kanser arasındaki ilişki antikor spesifiktir. Beyaz kürenin ve monositin artması, B12 vitaminin ve LDL' nin azalması kanserle ilişkili bulundu. Bu bulgular daha önce başka çalışmalarda gösterilmemiştir. Dolayısıyla biz çalışmamızda bu açıdan ışı tutacak bulgularla literatüre katkı yapmayı ön görmekteyiz.



6.ÖZET

OTOİMMUN TİROİDİTLİ NODÜLÜ OLAN HASTALARDA MALİGNİTE PREVELANSI

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) iyot yeterli bölgelerde görülen hipotiroidizmin en sık nedenidir. Hashimoto tiroiditine çevresel etkenler ve genetik yatkınlığın kombinasyonu şeklinde neden olduğu düşünülmektedir. Günümüzde tiroid kanseri artmaktadır. HT ve tiroid kanseri arasındaki ilişki pek çok çalışmada irdelenmiş ve çok farklı sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditinin , tiroid karsinomu gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hashimoto tiroiditi ile takip edilmiş, tiroid bezinde nodül saptanmış ve nodül biyopsisi uygulanmış olan hastalar alındı. Hasta klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastane elektronik veri tabanı vasıtasıyla hastaların verilerine ulaşıldı. Bir veya daha fazla tiroid nodülüne sahip, kanda tiroid otoantikoru düzeyine bakılmış ve gerekli endikasyonlar dahilinde nodül biyopsisi yapılmış olan hastalar seçildi. Hashimoto grubuna 606 hasta , kontrol grubuna 258 hasta seçildi. Hastaların demografik, laboratuvar, ultrasonografi, sitoloji ve patoloji bulguları kaydedildi. Bu bulgular kontrol grubu ile kıyaslandı. Hashimoto grubunun , biyopsi sonucu benign saptanan hastaları ile malign saptanan hastaların demografik özellikleri , ultrasonografi bulguları ve otoantikör pozitiflikleri birbiri ile karşılaştırıldı. Ayrıca tüm popülasyonun benign ve malign nodüllerinin özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza hashimoto grubunda 606 (81 E/525K), kontrol grubunda 258 (36 E/222 K) hasta olmak üzere toplam 864 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hashimoto hastalarının yaş ortalaması $52,8 \pm 12,5$ iken , kontrol grubunun yaş ortalaması $53,1 \pm 9,5$ olarak saptandı. HT grubunda sitolojide kanser saptananların yaş ortalaması $47,6 \pm 15,6$ iken , sitolojisi benign olanların yaş ortalaması $54 \pm 11,7$ saptandı. Kontrol grubunda da benzer şekilde kanser saptananların daha genç yaş grubunda olduğu görüldü. Serum TSH, T4, antiTg, antiTPO, HDL kolesterolün artması ; direkt bilirubin, B12 vitamini, GGT, trigliserid, ürik asit, açlık kan şekerinin azalması HT' li grupta daha çok saptandı ($p < 0,05$). B12 vitaminin 250 pg/ml ' nin altında olması hashimoto grubunda daha sık saptandı ($p = 0,02$). HT' li hastaların ultrasonografide parankimin heterojen olması ve nodül hacmi azalmış olması kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Malign saptanan HT hastalarında servikal lenfadenopati daha çok bulunurken kontrol grubunda böyle bir fark görülmedi. Servikal lenfadenopati olması hashimoto grubunda kanseri 4,6 kat arttırdığı saptandı. Mikrokalsifikasyon ve kenar düzensizliği malign saptanan HT hastalarında daha fazla bulundu. Kenar düzensizliğinin olması kanseri 2,4 kat arttırdığı saptandı. Tiroid bezinin parankim ekojenitesinin hafif, orta ve ileri heterojen olması kanser ile ilişkili bulundu . Kanser riski parankim heterojenitesi arttıkça 2,2 ile 3 kat artırmaktadır. AntiTg ≥ 200 IU/ml olması maligniteyi 2,17 kat artırmaktadır. antiTPO > 9 IU/ml olması maligniteyi 1,8 kat artırmaktadır. TSH > 2 mikroiU/ml olması tiroid kanseri riskini 1,8 kat arttırdığı saptandı. Beyaz küre ve monositin artması kanser saptananlarda daha fazla saptandı. Aynı zamanda LDL ' nin azalması kanser ile ilişkili bulundu. Hashimoto grubunda PTK ve önemi belirsiz atipi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hashimoto grubunda 20 hastada (%4) PTK saptanırken, kontrol grubunda 1 hastada (%0,4) PTK saptandı. ATA' ya göre şüpheli ve malign sitoloji , BEDHESTA'ya göre önemi belirsiz atipi ve malignite şüphesi HT grubunda daha fazla bulundu . HT grubunda tiroid kanseri %14,3 oranında saptanırken, kontrol grubunda %5,1 oranında saptandı.

Sonuç: Serum antiTg ve antiTPO artması tiroid nodülü olan hastalarda artmış tiroid kanseri ile ilişkilidir. TSH' nin 2 mikroiU/ml üzerinde olması tiroid kanserinde önemli bir belirleyicidir. HT ve tiroid kanseri arasındaki ilişki antikör spesifiktir. Beyaz kürenin ve monositin artması, B12 vitaminin ve LDL' nin azalması kanserle ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular daha önce başka çalışmalarda gösterilmemiştir. Servikal lenfadenopati olması hashimoto grubunda kanseri 4,6 kat arttırdığı saptandı. Bu lenfadenopatilerin hepsinin reaktif olduğu görüldü. Bizim çalışmamız servikal lenfadenopatinin reaktif bile olsa kanseri arttırdığını gösteren ilk çalışmadır. Ultrasonografide servikal lenfadenopati olan hashimoto hastaları kanser gelişimi açısından daha dikkatli izlenmelidir. HT ve tiroid kanseri arasındaki ilişki pek çok çalışmada irdelenmiş ve çok farklı sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer şekilde HT' li hastalarda DTK sıklığını artırdığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Papiller tiroid kanseri, Tiroid antikörleri, Tiroid nodülü, Ultrasonografik bulgular

7.SUMMARY

PREVALENCE OF MALIGNANCY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS NODE

Introduction: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common cause of hypothyroidism seen in iodine sufficient areas. Hashimoto's thyroiditis is believed to be caused by a combination of environmental factors and genetic predisposition. Thyroid cancer is increasing nowadays. The relationship between HT and thyroid cancer have been researched in many studies and variety of results were founded after those affords. In our study, the impact of Hashimoto's thyroiditis on the development of thyroid carcinoma was investigated.

Materials And Methods: Patients of Ankara University Medical Schools' Hospitals who were followed up with Hashimoto's thyroiditis, who were found nodules in the thyroid gland and underwent biopsy of nodule, are considered in this work. Patient clinical data are analyzed retrospectively. The data of patients are obtained through hospitals' electronic patient database. Patients, who had one or more thyroid nodules, were examined in terms of thyroid level in blood and who were carried out nodule biopsy within the required indications is selected for this research. 606 patients are selected for Hashimoto group and 258 patients are selected for control group. Demographic segmentations; laboratory, ultrasound, cytology and pathology findings of the patients are recorded. These findings were compared with the control group. Demographic segmentations of patients with malignant and benign biopsy results, ultrasonography findings and autoantibody positivity of Hashimoto group are compared. Besides, features of the entire population's benign and malignant nodules are compared.

Results: In our study, total of 864 patients with 606 patients (81 M / 525F) in Hashimoto group and 258 (36 M / 222 F) in the control group are selected. Average age of the Hashimoto patients selected for the study is 52.8 ± 12.5 while the average age of the control group is 53.1 ± 9.5 . In HT group, patients' average age with cancer determined from cytology is 47.6 ± 15.6 , while average age of patients with benign cytology is 54 ± 11.7 . Patients who are determined analogously cancer in the control group were observed in the younger age groups. In HT group, serum TSH, T4, antitg, antitpo, increase HDL cholesterol; direct bilirubin, vitamin B12, GGT, triglycerides, uric acid, fasting blood sugar reduction are found to be more prominent ($p < 0,05$). Lower levels than 250 pg/ml of B12 vitamin has been more observed in Hashimoto group ($p = 0,02$). Compared to the control group, ultrasound results of patients with heterogeneous parenchyma and decreased nodule volume is more prominent in HT group. Also, cervical lymphadenopathy in HT is showed to cause 4,6 times higher rate of cancer. Microcalcifications and edge irregularities are detected more in HT's with malignant cases. It has been showed that edge irregularity increases cancer rate 2.4-fold. Mild, intermediate and advanced heterogeneity in parenchymal ecogenity of the thyroid gland is found to be associated with cancer. The risk of cancer increases 2.2 to 3-fold with increasing parenchymal heterogeneity. Malignancy increases 2.17 times when antitg ≥ 200 IU / mL. Malignancy increases 1.8 times when antitpo > 9 IU / mL. It has been observed that thyroid cancer risk increases 1.8 times when TSH > 2 mikroiU/mL. Increase in monocytes and white blood cell is observed prominently in cancer detected patients. Also, decrease of LDL has been associated with cancer. PTK and uncertain atypia in HT group is found to be significantly higher. 20 of the patients (4%) in HT group have PTK while only 1 of the patients in control group (0.4%) has PTK. According to ATA, suspicious and malignant cytology was found to be significantly higher in the HT group; and according to BEDHESTA, uncertain significance atypia and suspected malignancy are found to be higher in the HT group. Thyroid cancer prevalence in HT group is 14.3%, while 5.1% in the control group.

Conclusion: Increase of serum antitg and antitpo of patients with thyroid nodules is associated with increased rate of thyroid cancer. A higher rate of TSH more than 2 microns/mL is a significant predictor of thyroid cancer. Relationship between HT and thyroid cancer is antibody specific. Increase in white blood cell and monocytes, decrease in vitamin B12 and LDL are found to be associated with cancer. These findings haven't been previously shown in other studies. Cervical lymphadenopathy in HT is showed to cause 4.6 times higher rate of having cancer. It is observed that all of this lymphadenopathy is reactive. Our study is the first study showing that cervical lymphadenopathy increases cancer rates even it is reactive. Hashimoto patients who were diagnosed with cervical lymphadenopathy at

ultrasonography should be monitored more carefully in case of cancer growth. The relationship between HT and thyroid cancer has been analyzed in numerous studies and variety of results were founded. In our study, it was observed similar to other results in literature that HT increases the risk of DTC.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid cancer, thyroid antibodies, thyroid nodules, ultrasound findings



8. KAYNAKLAR

1. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(2): p. 489-499.
2. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-1214.
3. Mortensen, J., L.B. Woolner, and W.A. Bennett, *GROSS AND MICROSCOPIC FINDINGS IN CLINICALLY NORMAL THYROID GLANDS**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1955. **15**(10): p. 1270-1280.
4. SAWIN, C.T., *History of Hashimoto's Disease:---The Heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934)*. Endocrine journal, 2002. **49**(4): p. 399-403.
5. Hashimoto, H., *Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (struma lymphomatosa)*. Arch Klin Chir, 1912. **97**(219): p. 219-248.
6. A.P, W., *Chronic autoimmune thyroiditis*. Philadelphia, JB Lippincott 2005: p. 701- 710.
7. Falk, S.A., *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy*. 1997: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Heufelder, A. and I. Hay, *Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma)*. The clinical investigator, 1994. **72**(10): p. 788-793.
9. Marinkovic, T., et al., *Interaction of mature CD3+ CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid*. Journal of Clinical Investigation, 2006. **116**(10): p. 2622.
10. Kimura, H. and T.F. Davies, *Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat: II. T cell clones interact with cloned Wistar rat thyroid cells and provide direct evidence for autoantigen presentation by thyroid epithelial cells*. Clinical immunology and immunopathology, 1991. **58**(2): p. 195-206.

11. Shimojo, N., et al., *Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(20): p. 11074-11079.
12. Villanueva, R., et al., *Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease*. Thyroid, 2003. **13**(8): p. 761-764.
13. Lee, H.J., et al., *Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review*. Journal of autoimmunity, 2015. **64**: p. 82-90.
14. Sahin, M., A. Gursoy, and M.F. Erdogan, *Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphism in Turkish patients with Hashimoto thyroiditis*. Int J Immunogenet, 2009. **36**(2): p. 103-6.
15. Sahin, M., M.F. Erdogan, and G. Erdogan, *Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphisms in Turkish Graves' disease patients and association with probability of remission after antithyroid therapy*. European journal of internal medicine, 2005. **16**(5): p. 352-355.
16. Prummel, M.F., T. Strieder, and W.M. Wiersinga, *The environment and autoimmune thyroid diseases*. European Journal of Endocrinology, 2004. **150**(5): p. 605-618.
17. Guarino, V., et al., *Thyroid cancer and inflammation*. Molecular and cellular endocrinology, 2010. **321**(1): p. 94-102.
18. Joseph, C.G., et al., *Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer*. Science, 2014. **343**(6167): p. 152-157.
19. Hegedüs, L., *The thyroid nodule*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(17): p. 1764-1771.
20. Knudsen, N., et al., *Risk factors for goiter and thyroid nodules*. Thyroid, 2002. **12**(10): p. 879-888.
21. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **22**(6): p. 901-911.
22. Laurberg, P., et al., *The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives*. European Journal of Endocrinology, 2006. **155**(2): p. 219-228.

23. Knudsen, N. and T.H. Brix, *Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **28**(4): p. 495-506.
24. Sarne, D., *Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function*. 2010.
25. Knobel, M., *Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters*. Journal of endocrinological investigation, 2015: p. 1-17.
26. Werk, E.E., et al., *Cancer in thyroid nodules: a community hospital survey*. Archives of internal medicine, 1984. **144**(3): p. 474-476.
27. Steele, S.R., et al., *The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography*. Archives of surgery, 2005. **140**(10): p. 981-985.
28. HAGAG, P., S. STRAUSS, and M. WEISS, *Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules*. Thyroid, 1998. **8**(11): p. 989-995.
29. Leenhardt, L., et al., *Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(1): p. 24-28.
30. Erdoğan, M.F., et al., *Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas?* Journal of endocrinological investigation, 2003. **26**(2): p. 128-131.
31. McCall, C., *Chernobyl disaster 30 years on: lessons not learned*. The Lancet, 2016. **387**(10029): p. 1707-1708.
32. Boelaert, K., et al., *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4295-4301.
33. Haymart, M.R., et al., *Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013.
34. Rago, T., et al., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(8): p. 2917-2922.

35. Are, C., et al., *FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?* Annals of surgical oncology, 2007. **14**(1): p. 239-247.
36. CHEN, Y.-K., et al., *Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects.* Anticancer research, 2005. **25**(2B): p. 1421-1426.
37. Choi, J.Y., et al., *Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization.* Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(4): p. 609-615.
38. Sahin, M., et al., *Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group.* Journal of endocrinological investigation, 2005. **28**(11): p. 815-818.
39. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.* Thyroid, 2016. **26**(1): p. 1-133.
40. Schneider, A.B. and D.H. Sarne, *Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation.* Nature Reviews Endocrinology, 2005. **1**(2): p. 82-91.
41. Fagin, J.A. and N. Mitsiades, *Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications.* Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2008. **22**(6): p. 955-969.
42. Nagataki, S. and E. Nyström, *Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer.* Thyroid, 2002. **12**(10): p. 889-896.
43. John Jr, D. and J.H. Lubin, *Occupational and environmental radiation and cancer.* Cancer Causes & Control, 1997. **8**(3): p. 309-322.
44. Antonelli, A., et al., *Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study.* Thyroid, 2007. **17**(5): p. 447-451.
45. Rossing, M.A., et al., *Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women.* American journal of epidemiology, 2000. **151**(8): p. 765-772.
46. DeLellis, R.A., *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Vol. 8. 2004: IARC.

47. Zaydfudim, V., et al., *The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 1070-1078.
48. Ries, L.A.G., et al., *SEER cancer statistics review, 1975–2005*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008: p. 1975-2005.
49. Machens, A., H.J. Holzhausen, and H. Dralle, *The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma*. Cancer, 2005. **103**(11): p. 2269-2273.
50. Grebe, S. and I.D. Hay, *Follicular thyroid cancer*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1995. **24**(4): p. 761-801.
51. Marques, A.R., et al., *Expression of PAX8-PPAR γ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(8): p. 3947-3952.
52. Medema, R.H. and J.L. Bos, *The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling*. Critical reviews in oncogenesis, 1993. **4**(6): p. 615-661.
53. Garcia-Rostan, G., et al., *Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(17): p. 3226-3235.
54. Sahin, M., et al., *PPAR γ Staining as a Surrogate for PAX8/PPAR γ Fusion Oncogene Expression in Follicular Neoplasms: Clinicopathological Correlation and Histopathological Diagnostic Value*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(1): p. 463-468.
55. Wells Jr, S.A., et al., *Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma*. Thyroid, 2015(ja).
56. Kloos, R.T., et al., *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association*. Thyroid, 2009. **19**(6): p. 565-612.
57. Smallridge, R.C., L.A. Marlow, and J.A. Copland, *Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies*. Endocrine-related cancer, 2009. **16**(1): p. 17-44.
58. Howlader, N., et al., *SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations)*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012. 2012, Apr.

59. Kebebew, E., et al., *Anaplastic thyroid carcinoma*. Cancer, 2005. **103**(7): p. 1330-1335.
60. Nagaiah, G., et al., *Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Journal of oncology, 2011. **2011**.
61. Tan, R.K., et al., *Anaplastic carcinoma of the thyroid: A 24-year experience*. Head & neck, 1995. **17**(1): p. 41-48.
62. Venkatesh, Y.S., et al., *Anaplastic carcinoma of the thyroid*. Cancer, 1990. **66**: p. 321-330.
63. McIver, B., et al., *Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 1028-1034.
64. Cipolla, C., et al., *Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma*. Am Surg, 2005. **71**(10): p. 874-8.
65. Kang, D.-Y., et al., *High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population*. Thyroid, 2007. **17**(11): p. 1031-1037.
66. Rhoden, K.J., et al., *RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(6): p. 2414-2423.
67. DAILEY, M.E., S. LINDSAY, and R. SKAHEN, *Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland*. AMA archives of surgery, 1955. **70**(2): p. 291-297.
68. Segal, K., et al., *Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland*. International surgery, 1984. **70**(3): p. 205-209.
69. Caturegli, P., et al., *Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records*. Thyroid, 2013. **23**(2): p. 142-150.
70. Castagna, M.G., et al., *Nodules in autoimmune thyroiditis are associated with increased risk of thyroid cancer in surgical series but not in cytological series: evidence for selection bias*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(9): p. 3193-3198.

71. Wirtschafter, A., et al., *Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis*. The Laryngoscope, 1997. **107**(1): p. 95-100.
72. Arif, S., A. Blanes, and S. Diaz-Cano, *Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma*. Histopathology, 2002. **41**(4): p. 357-362.
73. Burstein, D.E., et al., *Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: a stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis*. Human pathology, 2004. **35**(4): p. 465-473.
74. Anil, C., S. Goksel, and A. Gursoy, *Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study*. Thyroid, 2010. **20**(6): p. 601-606.
75. Singh, B., et al., *Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome*. Surgery, 1999. **126**(6): p. 1070-1077.
76. Replinger, D., et al., *Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?* Journal of Surgical Research, 2008. **150**(1): p. 49-52.
77. Ohmori, N., et al., *Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis*. Internal Medicine, 2007. **46**(9): p. 547-550.
78. Carson, H.J., M.J. Castelli, and P. Gattuso, *Incidence of neoplasia in Hashimoto's thyroiditis: A fine-needle aspiration study*. Diagnostic cytopathology, 1996. **14**(1): p. 38-42.
79. Erdogan, M., et al., *Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey*. Endocrine, 2009. **36**(3): p. 486-490.
80. Baser, H., et al., *Hashimoto's Thyroiditis Does Not Affect Ultrasonographical, Cytological, and Histopathological Features in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma*. Endocrine pathology, 2015. **26**(4): p. 356-364.
81. Kebebew, E., et al., *Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited*. World journal of surgery, 2001. **25**(5): p. 632-637.

82. Kurukahvecioglu, O., et al., *Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma*. *Advances in therapy*, 2007. **24**(3): p. 510-516.
83. Kim, E.S., et al., *Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules*. *Thyroid*, 2010. **20**(8): p. 885-891.
84. Grani, G., et al., *Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology*. *Head & neck*, 2015. **37**(2): p. 260-264.
85. Durfee, S.M., et al., *Sonographic appearance of thyroid cancer in patients with Hashimoto thyroiditis*. *J Ultrasound Med*, 2015. **34**(4): p. 697-704.
86. Hands, K.E., A. Cervera, and L.J. Fowler, *Enlarged benign-appearing cervical lymph nodes by ultrasonography are associated with increased likelihood of cancer somewhere within the thyroid in patients undergoing thyroid nodule evaluation*. *Thyroid*, 2010. **20**(8): p. 857-862.
87. Levine, R., *Current guidelines for the management of thyroid nodules*. *Endocrine Practice*, 2012. **18**(4): p. 596-599.
88. Anderson, L., et al., *Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis*. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. **195**(1): p. 208-15.
89. Kim, S.K., et al., *Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis*. *Thyroid*, 2009. **19**(2): p. 137-41.
90. Azizi, G. and C. Malchoff, *Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer*. *Endocrine Practice*, 2010. **17**(2): p. 201-209.
91. Azizi, G., et al., *Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer*. *Endocrine-related cancer*, 2014. **21**(6): p. 845-852.
92. Medenica, S., et al., *Autoimmunity and thyrotropin level in developing thyroid malignancy*. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2015. **19**(15): p. 2824-2829.
93. Boelaert, K., *The association between serum TSH concentration and thyroid cancer*. *Endocrine-related cancer*, 2009. **16**(4): p. 1065-1072.
94. Haymart, M.R., et al., *Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid*

cancer and advanced tumor stage. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(3): p. 809-814.

95. Paparodis, R., et al., *Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer*. *Thyroid*, 2014. **24**(7): p. 1107-1114.
96. Haymart, M.R., et al., *Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension*. *Clinical endocrinology*, 2009. **71**(3): p. 434-439.
97. Gabalec, F., et al., *Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence*. *Endokrynologia Polska*.
98. Collins, S., *Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis*. *Thyroid Disease. Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: p. 495-564.
99. Kocer, D., et al., *May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders?* *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2014. **16**(9): p. 3875-3879.
100. Liu, J., et al., *The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Age in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma*. *ORL*, 2015. **77**(2): p. 109-116.
101. Yazawa, S., et al., *Thyroid anaplastic carcinoma producing granulocyte-colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein*. *Internal medicine*, 1995. **34**(6): p. 584-588.
102. Saito, K., et al., *[A case of primary squamous cell carcinoma of the thyroid associated with marked neutrophilia and hypercalcemia (author's transl)]*. *Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, 1979. **68**(11): p. 1466-1472.
103. Li, C., et al., *A Higher Frequency of CD14+ CD169+ Monocytes/Macrophages in Patients with Colorectal Cancer*. *PloS one*, 2015. **10**(10): p. e0141817.
104. Vashi, P., et al., *Methylmalonic Acid and Homocysteine as Indicators of Vitamin B-12 Deficiency in Cancer*. *PloS one*, 2016. **11**(1): p. e0147843.
105. Zhao, L., et al., *Association study between genome-wide significant variants of vitamin B12 metabolism and gastric cancer in a han Chinese population*. *IUBMB life*, 2016. **68**(4): p. 303-310.

106. Čaparević, Z., et al., *Lipid abnormalities in elderly patients with subclinical hyperthyroidism*. Medicinski pregljed, 2003. **56**(11-12): p. 564-567.
107. Poynter, J.N., et al., *Statins and the risk of colorectal cancer*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(21): p. 2184-2192.
108. Hung, S.H., H.C. Lin, and S.D. Chung, *Statin use and thyroid cancer: a population-based case-control study*. Clinical endocrinology, 2015. **83**(1): p. 111-116.
109. Duran, A.O., et al., *The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease*. International journal of clinical oncology, 2013. **18**(4): p. 585-589.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otoimmün tiroiditli nodülü olan hastalarda tiroid malignitesi riski
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mustafa ŞAHİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Vaka Serisi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

30 Temmuz 2015

ASLI GİBİDİR

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otoimmün tiroiditli nodülü olan hastalarda tiroid malignitesi riski
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:12-490-15		Tarih: 27 Temmuz 2015	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Irfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Seher DEMİRCER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Şerap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Mühürbe SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.