



T.C
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GERİATRİK HASTALARDA ESER ELEMENT VE
MİNERALLERİN TİROİD FONKSİYONU VE TİROİD NODÜL
VARLIĞI İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Görkem CESUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2025



T.C
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GERİATRİK HASTALARDA ESER ELEMENT VE
MİNERALLERİN TİROİD FONKSİYONU VE TİROİD NODÜL
VARLIĞI İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Görkem CESUR
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hanife USTA ATMACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2025

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulabildiğim, beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı hissettiğim, tez sürecimde de benden desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Hanife USTA ATMACA'ya;

Asistanlığa başladığım andan itibaren bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, beraber çalışmaktan memnuniyet duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Feray AKBAŞ'a, Doç. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA'ya, Uzm. Dr. Hayri POLAT'a, Uzm. Dr. Hasan ZERDALI'ye ve tez yazım sürecimde yardımlarını asla esirgemeyen Uzm. Dr. Özlem YILMAZ AYKENT'e;

Eğitimim süresince zorlukları birlikte aştığımız, çalışmaktan keyif aldığım, güzel anılar biriktirdiğimiz ve dostluklarımızın daima devam edeceğine inandığım Uzm. Dr. Yalçın GÖKMEN'e, Dr. Soner DEMİR'e, Dr. Ezgi BEKTAŞ'a, Dr. Mert KANTARCI'ya, Dr. Songül CEBECİ'ye ve asistanlık sürecimde birlikte çalışma imkanı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma;

Tüm zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim annem Şirin CESUR'a, artık hayatta olmasa da desteği ile bugünlere geldiğim babam Naim CESUR'a ve her daim yanımda olan kardeşim Gözde CESUR'a;

Sonsuz Teşekkürlerimle

Dr. Görkem CESUR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLolar VE GRAFİKLER.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Bezi.....	3
2.1.2 Tiroid Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi	3
2.1.2 Tiroid Bezi Hormonlarının Görevleri:	4
2.1.3 Tiroid Bezinin Serum Laboratuvar Tetkikleri	5
2.1.4 Tiroid Bezinin Görüntüleme Yöntemleri.....	6
2.1.5 Geriatrik Bireylerde Tiroid Bezi ve Hormon Düzeylerindeki Değişimler ..	7
2.2 Tiroid Bezinin Hastalıkları	8
2.2.1 Hipotiroidi.....	8
2.2.2 Hipertiroidi ve Tirotoksikoz	13
2.2.3 Geriatrik Bireylerde Hipotiroidi ve Tirotoksikoz	18
2.3 Tiroid Nodülü	20
2.3.1 Tiroid Nodülü Gelişimi Üzerine Etkisi Bulunan Faktörler	20
2.3.2 Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	21
2.3.3 Tiroid Nodüllerinin Sınıflandırılması ve Malignite Riski	22

2.3.4 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB).....	24
2.3.5 Tiroid Nodüllerine Yaklaşım ve Tedavi	24
2.3.6 Geriatrik Bireylerde Tiroid Nodülleri.....	26
2.4 Eser Element ve Minerallerin Tiroid Bezi Üzerine Etkileri	27
2.4.1 Tiroid Bezi ve İyot.....	27
2.4.2 Tiroid Bezi ve Selenyum	28
2.4.3 Tiroid Bezi ve Demir	30
2.4.4 Tiroid Bezi ve Bakır	31
2.4.5 Tiroid Bezi ve Çinko.....	31
2.4.6 Tiroid Bezi ve Magnezyum	32
2.4.7 Tiroid Bezi ve Diğer Eser Elementler.....	33
2.4.8 Geriatrik Bireylerde Eser Elementlerinin Değişimi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 Çalışma Etik Kurul Onayı	36
3.2 Çalışmaya Katılan Gönüllülerin Seçimi ve Çalışmanın Tasarımı.....	36
3.3 Yöntem ve Araştırmada Kullanılan Parametreler	37
3.4 İstatiksel Analiz	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

ANTİ-TG: Tirotropin Reseptör Antikoru

ANTİ-TPO: Anti Tiroidperoksidaz

DIT: Di-iyodotirozin

HGB: Hemoglobin

HCT: Hemotokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MIT: Mono-iyodotirozin

RAI: Radyoaktif İyot Uptake

SE: Selenyum

MG: Magnezyum

CU: Bakır

ZN: Çinko

FE: Demir

Li: Lityum

MN: Manganez

CD: Kadmiyum

MO: Molibden

AS: Arsenik

PB: Kurşun

HG: Civa

T3: Tiroiyodotirozin

T4: Tiroksin

TBG: Tiroid Bağlayıcı Globulin

TBPA: Tiroksin Bağlayan Prealbumin

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

SHGB: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin.

LH: Luteinizan Hormon

AMP: Adenozin Monofosfat

IRMA: immunoradyometrik

ICMA: immunokemiluminisans

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

MR: Manyetik rezonans Görüntülemesi

USG: Ultrasonografi

ROS: Reaktif Oksijen Türlerinin

H2O2: Hidrojen Peroksit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

TPO: Tiroid Peroksidaz Enzimi

TRAB: Tiroglobulin Antikoru

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

TABLolar VE GRAFİKLER

Tablo 1: Hipotiroidizmin Sebepleri

Tablo 2: Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Sebepleri

Tablo 3: No Specs Sınıflaması

Tablo 4: Acr-Tirads Sınıflandırması

Tablo 5: Bethesda Sınıflandırması

Tablo 6. Bethesda Sınıflandırmasına Göre Tedavi Yaklaşımları

Tablo 7: Katılımcıların Cinsiyet ve Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı

Tablo 8: Tiroid Nodüllerinin Sayısı, Dağılımı ve Yerleşimi

Tablo 9: Katılımcıların Laboratuvar Verileri

Tablo 10: Tiroid Nodülü Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Tiroid Nodülü Olan ve Olmayan Grupların Laboratuvar Verileri

Tablo.12: Tiroid Nodülü Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Eser Elementler ve Mikronutrientlerin Karşılaştırılması

Tablo 13: Tek ve Multiple Tiroid Nodul Varlığı Saptanan Hasta Gruplarının Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: Tek ve Multiple Tiroid Nodul Varlığı Saptanan Hasta Gruplarının Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Tek ve Multiple Tiroid Nodül Varlığı Saptanan Hasta Grupları Arasında Eser Elementlerin Karşılaştırılması

Tablo 16: Nodül Büyüklüğü 1cm Veya Üzeri Olan Hastaların Parametrelerinin Korelasyonu

Tablo 17: Anti-TPO Negatif ve Pozitif Olan Hasta Grupları Arasındaki Farklı Parametrelerin Karşılaştırılması

Grafik 1. Magnezyum Düzeyleri ve Anti-TPO Değerleri Arasındaki İlişki



ÖZET

Amaç: Eser elementler tiroid metabolizması, tiroid otoimmunitesi ve fonksiyonu ile ilişkilidir. Selenyum, demir, bakır, çinko ve magnezyum gibi mikronutrientler hem tiroid normal fonksiyonlarının devamı hem de gelişebilecek hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde yer alan araştırmalarda ilerleyen yaşla birlikte tiroid fonksiyonlarında azalma ve nodül sıklığında artış bildirilmiştir. Serum eser element ve minerallerindeki eksiklik ve fazlalıklar tiroid disfonksiyonuna ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Ancak literatürde bu konuda yeterli düzeyde yapılmış araştırmalar mevcut değildir ve çalışmayı yapmak istememizdeki temel gerekçe de budur. Geriatrik yaş grubunda tiroid fonksiyonu ve nodül gelişimine etki eden faktörler yeni çalışmalarla desteklenmelidir. Çalışmamız geriatrik hastalarda tiroid fonksiyonu ve nodül gelişimi üzerine selenyum, demir, bakır, çinko ve magnezyum gibi mikronutrientlerin etkisini ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır.

Materyel ve Metod: Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve geriatri polikliniklerine başvuran hastalardan dahil olma ve dahil olmama kriterlerine uyan, bilinen tiroid bezi hastalığı olmayan, onam veren kadın ve erkek, toplam 223 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, girişimsel olmayan bir klinik çalışmadır. Çalışmamıza katılan gönüllülerin yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir. Poliklinik başvurusu sırasında demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, çinko, magnezyum, serum T3 hormon, serum T4 hormon, TSH, anti-TPO tetkikleri ve tiroid USG görüntülemesi son 1ay içinde yapılmış olan gönüllülerden serum bakır ve serum selenyum düzeyleri istenmiştir. Verilerin analizi SPSS 27.0 programı kullanılarak düzenlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil olma ve dahil olmama kriterlerine uyan 115 tiroid nodülü olan (36 erkek, 79 kadın) hasta ile, 108 tiroid nodülü olmayan (50erkek, 58 kadın) hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların yaş aralığı tiroid nodülü bulunan grupta 66.9 ± 7.5 iken, nodül bulunmayan hasta grubunda 67.8 ± 6.8 oldu. Gönüllülerden 182 kişide en az bir kronik hastalık mevcut iken (diyabetes mellitus, hipertansiyon, erken evre böbrek yetersizliği, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı), 41 hastada ek hastalık mevcut değildi. Ek hastalıkların

dağılımı cinsiyetler arasında benzer oranlardaydı. Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında serum mikronutrient düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum tek ve multiple nodül olan gruplarda benzer sonuçlar ortaya koymuştur.

Serum selenyum düzeyi ile serum T3 hormon düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.151$, $p=0.025$). Çalışmamızda anti-TPO pozitifliği saptanan bireylerde magnezyum düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p=0.023$) tespit edilmiştir. TSH hormon değeri ile serum demir ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlemlenirken, hemoglobin düzeyi ile serum T3 düzeyi arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.345$, $p<0.001$). Geriatrik hastalarla yaptığımız çalışmamızda serum T3 hormon düzeyi ile çinko arasında anlamlı ($p>0.05$) pozitif korelasyon gözlenirken, serum TSH ve serum T4 hormon değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Nodül büyüklüğü ile albümin değeri arasında ise anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

Sonuçlar: Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında serum selenyum, demir, bakır, çinko ve magnezyum düzeyleri arasında ilişki saptayamadık. Tek ve multiple nodülü bulunan gruplar arasında sonuçlar açısından farklılık gözlemlemedik. Serum selenyum ve çinko düzeyleri ile serum T3 hormon düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Magnezyum seviyeleri anti-TPO pozitifliği saptanan bireylerde anlamlı olarak düşüktü. TSH hormon değeri ile serum demir ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon, hemoglobin düzeyleri ile serum T3 düzeyi arasında ise pozitif korelasyon saptadık. Sonuçların genellenebilirliğinin artırılması amacıyla daha geniş popülasyonları kapsayan ileri düzey ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır. Eser element ve minerallerin, tiroid bezi kökenli hastalıklar açısından hem etiyoloji hem de tedavide önemli katkılar sağlayabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, Geriatri, Selenyum, Bakır, Demir, Çinko, Magnezyum, TSH, T3, T4, Anti-TPO

ABSTRACT

Objective: Trace elements are associated with thyroid metabolism, thyroid autoimmunity, and thyroid function. Micronutrients such as selenium, iron, copper, zinc, and magnesium are related both to the maintenance of normal thyroid functions and the development of potential thyroid diseases. Previous studies in the literature have reported a decline in thyroid function and an increase in the frequency of thyroid nodules with advancing age. Deficiencies or excesses in serum trace elements and minerals can lead to thyroid dysfunction and structural changes. However, there is no sufficient research on this subject in the literature and this is the main reason why we wanted to conduct the study. Further studies are needed to better understand the factors influencing thyroid function and nodule development in the geriatric population. This study aims to investigate the effect of micronutrients such as selenium, iron, copper, zinc, and magnesium on thyroid function and the development of thyroid nodules in geriatric patients.

Materials and Methods: A total of 223 volunteers who met the inclusion and exclusion criteria, had no known thyroid disease, and provided informed consent were enrolled in our study from patients who visited the internal medicine and geriatrics outpatient clinics at Istanbul Training and Research Hospital. Our study is a single-center, cross-sectional, non-interventional clinical study. The ages, genders, comorbidities, and medications of the volunteers participating in our study were recorded. Serum copper and serum selenium levels were requested from volunteers who had undergone iron, iron-binding capacity, ferritin, zinc, magnesium, serum T3 hormone, serum T4 hormone, TSH, anti-TPO tests, and thyroid ultrasound imaging within the last month at the time of their outpatient clinic visit. Data analysis was performed using SPSS 27.0 software.

Results: Of the participants who met the inclusion and exclusion criteria, 115 patients (36 males, 79 females) had thyroid nodules, while 108 patients (50 males, 58 females) did not. The age range of patients with thyroid nodules was 66.9 ± 7.5 years, while it was 67.8 ± 6.8 years in the non-nodule group. Among the volunteers, 182 had at least one chronic disease (diabetes mellitus, hypertension, early-stage renal failure, coronary artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease), while 41 had no

additional comorbidities. The distribution of comorbidities was similar between genders. No significant difference was found in serum micronutrient levels between the groups with and without thyroid nodules. Similar results were observed between the groups with single and multiple nodules.

A positive correlation was found between serum selenium levels and serum T3 hormone levels ($r=0.151$, $p=0.025$). In individuals who tested positive for anti-TPO, magnesium levels were significantly lower ($p=0.023$). A significant negative correlation was observed between TSH levels and both serum iron and hemoglobin levels ($p<0.05$), whereas a positive correlation was found between hemoglobin and serum T3 levels ($r=0.345$, $p<0.001$). In our study involving geriatric patients, a positive correlation was observed between serum T3 levels and zinc levels ($p>0.05$), although no significant correlation was found between TSH and serum T4 levels. Additionally, a significant negative correlation was observed between nodule size and albumin levels ($p<0.05$).

Conclusion: No significant relationship was identified between serum selenium, iron, copper, zinc, and magnesium levels in the groups with and without thyroid nodules. Similarly, no differences were observed between the groups with single and multiple nodules. A positive correlation was found between serum selenium and zinc levels and serum T3 levels. Magnesium levels were significantly lower in individuals with anti-TPO positivity. A significant negative correlation was detected between TSH levels and both serum iron and hemoglobin levels, whereas a positive correlation was observed between hemoglobin and serum T3 levels. To enhance the generalizability of these results, further large-scale and multi-center studies are needed. It should be emphasized that trace elements and minerals may contribute significantly to both the etiology and treatment of thyroid-related diseases.

Keywords: Thyroid nodule, Geriatrics, Selenium, Copper, Iron, Zinc, Magnesium, TSH, T3, T4, Anti-TPO

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezine bağılı olarak gelişen hastalıklara özellikle geriatrik popülasyonda oldukça sık rastlanmaktadır. Hormon sentezindeki eksiklik ve fazlalıklar, hipotiroidizm ve hipertiroidizm olarak adlandırılır. Tiroid kökenli patolojilere rastlanma sıklığı coğrafi konum, diyet ile alınan iyot miktarı ve genetik faktörler başta olmak üzere çeşitli faktörlere bağılı olarak değişmektedir. Yeterli gelişim gösterememiş coğrafi bölgelerde iyot eksikliğine sık rastlanır ve hipotiroidi sıklığı kaçınılmazdır. Hipotiroidi kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha fazla görülmektedir (24). Özellikle geriatrik kadın hastalarda oran yüzde 15 civarına kadar yükselmektedir. Toplumda hipertiroidiye saptanma sıklığı hipotiroidiye göre oldukça seyrektr. Tirotoksikoz sıklığı bölgelere göre değişim göstermektedir (33). Hipotiroidiye benzer şekilde hipertiroidiye kadınlarda erkeklere oranla 7-10 kat daha sık rastlanmaktadır (34). Tiroid nodülleri tiroid bezinde yer kaplayan lezyonlar olarak tarif edilebilir. Sağlıklı tiroid dokusundan yoğunluk olarak farklı olan bu lezyonlar ultrasonografi başta olmak üzere, çeşitli görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir (52). Tiroid nodül görülme sıklığı özellikle geriatrik popülasyonda yüzde 50-70 civarına kadar yükselmektedir.

Geriatrik popülasyonda tiroid bezi patolojilerine bağılı olarak gözlenen bulgu ve semptomlar genç popülasyona nazaran oldukça farklıdır. Eşlik eden komorbid hastalıklar hem semptomları hem de tedavi yaklaşımını oldukça değiştirmektedir. Yaşlı ve genç popülasyonda fizyolojik değişikliklerin ayrımını yapmak büyük önem arz etmektedir. Yaş ilerledikçe hedef TSH düzeyi farklılıklar göstermektedir. Tedaviye genç hastalara oranla yüzde daha düşük doz ile başlanmalı ve doz artışı kademeli olarak düzenlenmelidir. İlerleyen yaşında etkisi ile birlikte hipertiroidizm bireylerde osteoporoz ve femur fraktür riskinde ciddi artışlara yol açabilir. İleri yaş grubunda hem nodül saptanma sıklığının hem de nodülün malign olma oranının genç popülasyona göre artış gösterdiğini bildirilmektedir. Bunun yanı sıra varlığı bilinen mevcut nodüllerin, yaşın ilerlemesine bağılı olarak yapısal değişiklikler gösterdiği ifade edilmiştir. Farklı etki mekanizmaları sonucunda, geriatrik bireylerin serum mikronutrient düzeyleri de genç popülasyona göre ciddi farklılıklar içerir. İleri yaş grubunda ek hastalıklar ve uygulanan tedavilerin eser element ve mineral

miktarlarında değişikliklere yol açtığı düşünölmektedir. Bakıma muhtaç hastaların sıklıkla bulunduğu geriatrik popölyasyonda yalnız yaşam da beslenme yetersizliklerine yol açabilir.

Selenyum, demir, bakır, çinko ve magnezyum gibi mikronutrientler hem tiroid normal fonksiyonlarının devamı hem de gelişebilecek hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Serum eser element ve minerallerindeki eksiklik ve fazlalıklar tiroid hormon düzeyi ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Geriatrik yaş grubunda tiroid fonksiyonu ve nodöl gelişimine etki eden faktörler arasında selenyum, demir, bakır, magnezyum ve çinko gibi mikronutrientler gösterilmiştir. Ancak literatürde bu konuda yeterli düzeyde yapılmış araştırmalar mevcut değildir ve çalışmayı yapmak istememizdeki temel gerekçe de budur. Çalışmamız geriatrik hastalarda tiroid fonksiyonu ve nodöl gelişimi üzerine selenyum, demir, bakır, çinko ve magnezyum gibi element ve minerallerin etkisini ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ

2.1.2 Tiroid Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi

Lobus dekster ve lobus sinister olmak üzere iki lob ve bu iki lobu birbirine bağlayan isthmus adı verilen bir parçadan oluşmaktadır. Ağırlığı yaklaşık olarak normal yetişkin bir bireyde 15-25 gram aralığında değişebilmektedir (1). Cinsiyet, yaş, gebelik ve iyot alımı gibi sebeplerle bu ağırlık değişebilmektedir. Tiroid bezi için boyutları farklılık gösteren foliküllerin oluşturduğu hormon salgılayan bir organ denilebilir. Hormon ürünleri hücre dışında depolanır. Folliküller epitel hücreleri esas (folliküler) hücreler ve C (parafolliküler) hücreler olmak üzere ikiye ayrılırlar (2).

Tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesi üzerinde etkili olan başlıca hormonlar hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) ve hipotalamus bezinden salgılanan tirotropin releasing hormondur (TRH). Tiroid stimulan hormon ilk kez embriyolojik gelişimin 11 veya 12'nci haftalarından sonra salgılanmaya başlar (3). Tiroid stimulan hormon tiroid fonksiyonlarının ana düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. TRH hipotalamus bezinden salgılanması sonrasında kan yolu ile hipofiz bezinin ön lobuna taşınır. Hipofiz bezi ön lobunda spesifik tirotropin salgılatıcı hormon reseptörlerinin TRH ile bağlanması sonucu membrana bağlı adenil siklazı uyarılır. C-AMP seviyesini artırır ve sonrasında TSH hormonu sentezlenir. TRH hormon miktarının artışı TSH hormon sentezi üzerinde pozitif bir etkiye sahiptir. Bu sebeple TRH hormonunun salınımının kontrolü TSH ve tiroid hormonlarının negatif feedback mekanizması ile düzenlenmektedir. Tiroid hormon seviyesindeki artış sonrasında TRH aracılığı ile TSH sentezi inhibe edilir. Bununla birlikte mevcut TSH doğrudan da baskılanabilir. TSH hem sirkadiyan hem de pulsatil olarak salgılanmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 50-80 dakika arasında saptanmıştır (4).

Tiroid stimulan hormon (TSH) iyodun tutulması, tiroid peroksidaz aktivitesi, tiroglobulin sentezi ve tiroglobulin üzerinde tirozin iyodinasyonunun

uyarılması da dahil olmak üzere pek çok metabolik süreçte görevlidir. TSH uyarısı ile tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarının sentezi düzenlenir. Kandaki T3 ve T4 hormon düzeylerinde meydana gelen artış sonrasında negatif feedback mekanizması devreye girerek TSH ve TRH salınımını baskılar. Tiroid bezinde hormon sentezinin ilk aşaması tiroid hücrelerinin iyodu plazmadan içeri alarak konsantre etmesidir ve bu durum iyodinasyon olarak adlandırılmaktadır. Sonrasında TSH etkisi ile folikül hücrelerinden sentezlenen tiroglobülinin tirozil rezidülerine eklenir. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) gibi iyodotirozin moleküllerini oluşturur. Ancak MIT ve DIT, hormonal yönden aktif değildir. İki tane DIT molekülünün birleşmesi sonrasında tetraiyodotironin (T4), bir MIT ile bir DIT molekülünün birleşmesi sonrasında ise triiyodotirozin (T3) oluşur. Plazmada saptanan T4 hormonunun tamamı tiroid bezinde üretilir ancak T3 hormonunun büyük çoğunluğu böbrek ve karaciğerde, yüzde yirmi civarında kısmi tiroid bezinde üretilmektedir. Tiroid hormonları dolaşımında tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), albümin ve prealbümine bağlı haldedir. T3 hormonunun yüzde 0,1-0,2 oranı serbest formda olup T4 hormonunda ise bu oran yüzde 0,02 civarındadır (5).

2.1.2 Tiroid Bezi Hormonlarının Görevleri:

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler, santral sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve metabolizma olmak üzere vücutta pek çok etkisi mevcuttur. Tiroid hormonları farklı dokular üzerinde sodyum potasyum pompası ($\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPaz}$) üzerinden gen ekspresyonu yaparlar (6). Vücut ısısı ve oksijen tüketimi üzerinde etkilidirler. Solunum merkezlerini uyarak akciğerlerde perfüzyon artışına yol açarlar. Kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini katekolaminler üzerinden gösterirler, beta reseptörler üzerinden kalp atış hızını, debisini ve kontraktiletiyi kontrol ederler. Tiroid hormonları karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması üzerinde de etkilidir. Tiroid hormonları bazal metabolizma hızını arttırarak lipolize neden olur ve lipidlerin oksidasyonunu artırır. Tiroid hormonları kan şekeri seviyesini değiştirmemekle birlikte hem glikoliz ve hem de glikoneogenez üzerinde etkilidir. Hücrel RNA sentezinde artışa yol açarak protein sentezinde artışa yol açar ancak yüksek dozlarda proteinlerin katabolizmasını da indükleyebilirler (6).

Tiroid hormonları özellikle bebeklik ve çocukluk döneminde büyüme ve gelişmede temel rol oynar (7). Büyüme hormonu ile birlikte sinerjik olarak etki gösterirler. Kemik ve iskelet sisteminde de önemli görevleri vardır (8). Kondrosit, osteoblast ve osteoklast hücreleri üzerinde etki gösterirler. Tiroid hormonlarının fazla salgılanması kaslarda tremorlara sebep olur. Medulla spinaliste motor nöronların kas tonusu ile ilgili sinapslarında duyarlılık artar. Üreme üzerine de etkileri mevcuttur. Büyüme sırasında erkeklerde testisler, kadınlarda ovaryum etkileri mevcuttur (9). Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm menstural anormalliklere sebep olabilir. Hastalarda T4 hormon replasman tedavisi sonrasında menstural anormalliklerde düzelme gözlenir (10). Merkezi sinir sisteminin düzgün çalışabilmesi için tiroid hormon seviyeleri normal sınırlarda olması gerekmektedir. Aksonal büyüme ve miyelin kılıfın oluşumunda da görevlidirler. Psikiyatrik hastalıklar, uyku, hafıza üzerinde etkileri vardır.

2.1.3 Tiroid Bezinin Serum Laboratuvar Tetkikleri

Tiroid bezine bağlı olarak gelişen hastalıklar toplumda morbidite ve mortaliteye neden olan ve sık görülen hastalıklardır. Bu hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan başlıca laboratuvar parametreleri tiroid stimulan hormon (TSH), serum serbest tiroksin (T4) ve serum serbest triiyodotitonin (T3) hormon düzeyleridir (11). Sistemik bir hastalığı bulunmayan hastalarda TSH değerinin normal saptanması primer hipotiroidi ve primer hipertiroidi tablosunu dışlamada %99 civarı negatif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede tarama testi olarak TSH ölçümü kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı yetişkinlerde yaş gruplarına göre TSH üst sınır değerlerinin farklılık gösterdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda genç bireylerde TSH üst sınır değeri 3,5 mIU/L olarak saptanmıştır. Gebelik planlayan kadınlarda TSH üst sınır değeri ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3,0 mIU/L olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde tiroid bezi hastalıkları açısından en yaygın test olarak kullanılan tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü immunoradyometrik (IRMA) veya immunokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır (12). Serbest T4 ölçümü için altın standardı “equilibrium dializi” olmasına rağmen belli merkezler

dışında yaygın kullanılmamaktadır (13). Otoimmün tiroid hastalıklarının (OİTH) tanısı için sıklıkla kullanılan laboratuvar testi serum anti-tiroid peroksidaz (TPO) ölçümüdür. Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit ve graves hastalıklarında anti-TPO yüksek saptanmaktadır. Anti-tiroglobulin (TG) antikor otoimmün tiroid hastalıklarında pozitif saptanabilir. TSH reseptör antikorları (TRAB) farklı etkinliklere sahip antikordan meydana gelmektedir. Son dönemde kullanılan yeni yöntemlerle TSH reseptör antikorlar testlerinin sensitivite ve spesifitesi artmıştır (14). TSH düzeyi normalden yüksek saptanırsa mutlaka TSH tekrarı görülmelidir. Aşkar hipotiroidide TSH seviyelerinde yükselme ile beraber T4 seviyelerinde de azalma görülür. Serbest T3 seviyesi hipotiroidinin derinleşmesini göstermesi açısından önemlidir. TSH düşüklüğü ve serbest T4 hormon düzeyinin yüksek olması tirotoksikoz tanısı konulabilmesi için gereklidir. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde TSH düşük saptanmasına rağmen serbest T4 hormon düzeyi normal ise serbest T3 hormon düzeyine bakılmalıdır (15). Tirotoksikoz saptadığımız hastalarda tiroid otoantikorları da mutlaka istenmelidir. Subakut granülomatoz tiroiditlerde sedim ve crp istenmesi yol gösterici olabilir. Tirosin bağlayan globulin düzeyini etkileyen östrojen kullanımı, nefrotik sendrom gibi durumlar serum total T4 ve total T3 düzeylerini etkileyebilir.

2.1.4 Tiroid Bezinin Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid ultrasonografi (USG) yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanan non-invaziv (girişimsel olmayan) ve kolay yapılabilen bir tetkiktir. Endokrinologlar artık tiroid ultrasonografisini tiroid muayenesinin bir parçası olarak görmektedir (16). Bu sebeple oldukça sık kullanılmaktadır. Tiroid USG ve tiroid doppler USG tiroid bezinin boyutlarını, vasküler yapıyı ve nodül varlığını gösterir. Tirotoksikoz ve hipotiroidi durumlarında etiyolojide yol gösterici olarak kullanılır. Tiroidit ve adenom ayırıcı tanısında yol göstericidir. Tiroid ultrasonografi tiroid nodülünün malign mi yoksa benign mi olduğunu ayırmaya yardım etmektedir. Tiroid nodüllerinin gösterilmesinde tiroid USG'nin yanında bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans Görüntülemesi (MRG), direk grafide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisi dokuların yapısını inceleyen bir nükleer tıp yöntemidir. Radyofarmasötik madde intravenöz, oral veya inhalasyon yolu ile vücuda verilerek çekim yapılır. Non-

invaziv ve ağrısız bir yöntemdir. Tirotoksikoz tanısı konulan hastalarda etyolojiye yönelik olarak radyoaktif iyot uptake sintigrafi (RAIU veya Tc uptake) istenmelidir (17). ^{123}I ya da $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat sintigrafisi bezin boyutlarını ve nodüllerin sıcak ya da soğuk oluşunu değerlendirmede faydalıdır (18). Diffüz veya multinodüler guatr, retrosternal guatr, ektopik tiroid dokusunun varlığının araştırılması, tiroid bezinin agenezi ve hemiagenezi durumlarında da kullanılır. Cerrahi operasyon sonrası rezidü tiroid dokusunun belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Graves hastalığı bulunan bireylerde oftalmopatinin semptom veya bulgusu olmasa dahi orbital BT ve MRG kas yapılarında gelişen lezyonları göstermede kullanılabilir. TSH algılayan adenom ve santral hipotiroididen şüphelendiğimiz durumlarda ilk tercih olarak hipofiz MR istenmesi gerekmektedir. Elastografide son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Tiroid nodüllerinin malignite potansiyelini göstermede bize yardımcı olur. Elastografi malignitenin önemli bir göstergesi olan doku sertliğini gösterir. ^{18}F FDG-PET malignite hastalarında evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yeni saptanan tiroid nodülleri ve tiroid hastalıkları için rutin kullanımı önerilmemektedir (19).

2.1.5 Geriatrik Bireylerde Tiroid Bezi ve Hormon Düzeylerindeki Değişimler

Geriatrik bireylerde ilerlemiş olan yaş ile birlikte tiroid bezinin hacminde azalma, tiroid bezinde atrofi ve fibrozis görülür. Yapılan fizik muayenede tiroid bezinin palpasyonu zorlaşır. Yaşlı bireylerde tiroid bezi daha nodüler yapıda olabilir. Hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi fonksiyonları korunur ancak iyot düzeyindeki değişimlere bağlı olarak hormon düzeylerinde değişiklikler gözlenir. Özellikle altta yatan komorbiditelere (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, renal patolojiler) bağlı olarak hastalarda genellikle diyetle iyot alımında azalma mevcuttur (20). Yapılan çalışmalarda tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeylerinin yaşa bağlı değişim gösterdiği saptanmıştır. Araştırmalarda yeterli iyot alımı bulunan popülasyonda sağlıklı genç bireylerde 20-29 yaş aralığında TSH üst sınır değeri 3,5 mIU/L, 50-70 yaş aralığında bu değer 4,5 mIU/L, 80 yaş üzerinde ise üst sınır 7,5 mIU/L olarak tespit edilmiştir. İyot alımının sınırlı olduğu bir coğrafi bölgede

yapılan çalışmada ise TSH hormon düzeyinin iyot alımı normal populasyonun aksine azaldığı görülmüştür (21).

Ek komorbiditeleri bulunan geriatric hastalarda çeşitli ilaçların (metformin, kortikosteroid, proton pompa inhibitörü, psikiyatrik ve santral sinir sistemine etki eden ilaçlar) kullanımına bağlı olarak TSH hormon düzeylerinde değişim gözlenebilir. Yürütülen araştırmalarda serum serbest T3 hormon düzeyi ve serbest T4 hormon düzeyinde de yaşa bağlı azalma saptanmıştır (20). Tiroid peroksidaz ve tiroglobulin antikorlarının düzeyleri ise yaşa bağlı artış göstermektedir. Tiroid bağlayıcı globulin düzeyi geriatric bireylerde daha azdır.

2.2 TİROİD BEZİNİN HASTALIKLARI

Tiroid bezine bağlı olarak gelişen fonksiyonel hastalıklar toplumda oldukça fazla görülen hastalıklardır. Hipotroidizm tiroid hormonlarının (tiroksin, triiyodotironin) perifer dokulardaki etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişen duruma denir. Tiroid bezi ya da ektratiroidal kaynaklı olarak fazla miktarda hormon salgılanması durumunu ise hipertroidizm olarak adlandırmaktayız. Tiroid bezine bağlı olarak geliştiğini düşündüğümüz hastalar için tiroid fonksiyon testleri, fizik muayene ve anamnez bir arada değerlendirilmelidir.

2.2.1 Hipotiroidi

Tiroid hormonlarının üretiminde azalma veya hedef dokularda etki gösterememesi sonucu ortaya çıkan tabloya hipotiroidizm denir. Hipotirodi primer (en sık), sekonder ve tersiyer olmak üzere üç gruba ayrılır. Tiroid bezinin yeterli hormon üretememesinden kaynaklanan duruma primer hipotiroidi adına veriyoruz. Hipotalamustan salgılanan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden TRH etkisiyle salgılanan TSH normal tiroid fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Hedef dokuda TSH uyarısının yetersiz olması sebebiyle gelişmiş olan hipotiroidiye sekonder hipotiroidi denir. Tersiyer hipotiroidi ise hipotalamustan salınan TRH yetersizliğine bağlı olarak gelişen hipotiroidi durumudur. Klinik bulgular açısından sekonder hipotiroidi ve tersiyer hipotiroidi tam olarak ayırt edilemez ve santral hipotiroidizm olarak isimlendirilmektedir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi genellikle

merkezi sinir sisteminden kaynaklanan patolojiler sonucunda gelişmektedir. Hipotiroidide patofizyolojik mekanizma glikozaminoglikanların birikimi ile açıklanmıştır. Ancak glikozaminoglikan yüksekliği yıkımında azalma ile alakalıdır. Glikozaminoglikan sentezinde artış gözlenmez.

Hipotiroidi saptanma sıklığı ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Ülkelerin coğrafi konumu, iyot alımı ve genetik faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterir. Dünyanın gelişmemiş bölgelerinde iyot eksikliği hipotiroidi için en sık nedendir (22). İyot yeterli beslenmeye sahip ülkelerde yapılan popülasyon çalışmalarında yüzde 0.3-0.4 civarı aşikar hipotiroidi gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan "NHANES III" isimli çalışmada 12 yaş üzeri bireylerde hipotiroidi prevalansı yüzde 4,6 olarak tespit edilmiştir. Yüzde 0,3 olguda aşikar hipotroidi, yüzde 4,3 olguda subklinik hipotroidi, yüzde 11 olguda ise anti-TPO pozitifliği saptanmıştır (23). Farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda hipotroidi insidansı farklılık göstermektedir. Bu oran otoimmün hastalık, aile öyküsü gibi ek sebeplerle daha yüksek saptanabilir. Hipotiroidi kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha fazla görülmektedir (24). Özellikle geriatrik kadın hastalarda oran yüzde 15 civarına kadar yükselir.

Tablo 1. Hipotiroidi sebeplerini aşağıda görüyoruz (25).

Primer Hipotiroidi Sebepleri
1.Hashimato Tiroiditi
2.İyot Eksikliği
3.Tiroid cerrahisi ve Tiroid bezinin radyasyona maruz kalması
4.İlaçlar
5.Çocuk ve infantlarda tiroid bezinin agenezisi veya disgenezisi
6.Gen mutasyonları (T3 reseptör genindeki mutasyonlar)
7.Subakut tiroiditler (Granülomatöz- DeQuervain, ağrısız ve postpartum tiroidit)
8.Tüketim Hipotiroidisi
9.Diğer sebepler (Riedel tiroiditi, sarkoidoz, hemokromatozis, amiloidozis, skleroderma)
Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidi Sebepleri
1.Santral hipotiroidi (tümör, hemoraji, iskemi, cerrahisi ve radyoaktif ışın tedavisi)
2.İnfiltratif ve Enfeksiyöz Hastalıklar (mikobakterium tüberkülozis ve pnömosistis karini)
3.İnfiltratif hastalıklar (lösemi, lenfoma)
3. Sheehan sendromu (Postpartum hipofiz nekrozu)
Subklinik Hipotiroidi

Hipotiroidi vakalarının yüzde 95'ten fazlası primer hipotiroidi olarak tespit edilmiştir. İyot yeterli coğrafi bölgelerde primer hipotiroidinin en sık nedeni hashimato tiroiditidir. Hashimato tiroiditi tiroid bezinin otoimmün infiltrasyonu ve tiroisitlerin yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tiroid bezinde hücrel ve antikor aracılı yıkım gelişir. Hastalarda tiroid peroksidaz, tiroglobulin, TSH reseptör antikorları tespit edilir. Bireylerin çoğunda özellikle anti-TPO pozitif saptanır ve diffüz guatr eşlik eder. TSH reseptör bloke eden antikorların olduğu hashimoto tiroiditinde ise tiroit bezinde atrofi görülür. Diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir.

İyot eksikliği bulunan bölgelerde ise hipotiroidinin en sık sebebinin iyot eksikliğidir. İyot eksikliğine bağlı hipotiroidiye genellikle guatr da eşlik etmektedir. Tedavi amacıyla yapılan tiroidektomi, radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi, çeşitli sebeplerle radyokontrast almış olmak hipotiroidi sebebidir. Genellikle RAI tedavisinden birkaç ay sonra gelişir. Radyoterapi ve RAI tedavisi alan hastalar için periyodik takip önerilir. Parsiyel tiroidektomi sonrası opere edilmeden kalmış olan tiroid dokusu sebebiyle hipotiroidizm gelişmeyebilir. Bazı ilaçlar kullanımı sırasında hipotiroidi tablosuna yol açabilir. Antiaritmik ilaç amiodaron ve psikiyatrik hastalıklarda sık kullanılan lityum başta olmak üzere perklorat, ethionamid, interferon-alfa ve interlökin-2 başlıca ilaçlardır. İlaçların kesilmesi sonrasında genellikle tiroid fonksiyon testleri normalleşir. Propiltiourasil ve metimazolün gereğinden fazla dozda kullanımı da hipotiroidiye yol açabilir.

Granülomatöz (DeQuervain) tiroiditi, ağrısız tiroidit ve postpartum tiroidit başlıca subakut tiroidit sebepleridir. Granülomatöz tiroidit sıklıkla viral bir üst solunum yolu infeksiyonunu takiben gelişir, fizik muayenede palpasyonla tiroit bezi çok ağrılı saptanır. Ağrısız tiroidit lenfositik otoimmün bir hastalıktır. Postpartum tiroidit için tip 1 diyabet, otoimmün hastalık öyküsü, romatoid artrit, aile öyküsü, daha önce tiroidit geçirmiş olmak risk faktörüdür. Postpartum tiroidit geçirmiş olan kadınların sonraki doğumlarında hastalığın yüzde 40 oranında yeniden tekrarlar. Hastalık sonrası beş yıl içinde postpartum tiroid geçiren kadınlarında kalıcı hipotiroidizm gelişebilir (26). Subakut tiroidit hipertroidi semptom ve kliniği ile başlar, sonrasında ötiroidi ve hipotiroidi gelişir. Tüketim hipotiroidisi vasküler ve fibrotik tümörlerin bir sonucu olarak görülür. Etki mekanizması tip-3 deiyodinaz enzimi üzerinden açıklanmıştır.

Hipofiz bezinden salgılanan TSH eksikliği veya hedef dokuda TSH uyarısının yetersiz olması sebebiyle gelişmiş olan hipotiroidiye sekonder hipotiroidi denir. Tersiyer hipotiroidi ise hipotalamustan salınan TRH yetersizliğine bağlı olarak gelişen hipotiroidi durumudur. Klinik bulgular açısından sekonder hipotiroidi ve tersiyer hipotiroidi tam olarak ayırt edilmesi oldukça zordur. Genellikle santral siniri sistemi kaynaklı patolojiler sonucu gelişir. Hipofiz ve hipotalamus bölgesi tümörleri, hemoraji, iskemi, merkezi sinir sistemi cerrahisi veya radyoaktif ışın alınması başlıca sebeplerdir. Adenomlar bası etkisi ile santral hipotiroidiye neden olabilirler.

Semptomlara sıklıkla diğer hipofiz bezi hormon eksikliklerine bağlı klinik belirtiler de eşlik eder. Subklinik hipotiroidizm serum T3 ve T4 düzeylerinin normal sınırlarda olmasına rağmen TSH düzeyinin yükseldiği bir durumdur. Subklinik hipotiroidi olguları genellikle asemptomatiktir. Hamburger ve arkadaşlarının Yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidisi bulunan vakaların yüzde 55'inde kronik otoimmün tiroidit tespit edilmiştir (27). Subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz ve miyokard infarktüsü riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kardiyovasküler risk faktörü olarak da değerlendirilebilir (28).

Hipotroidi sonucu ortaya çıkan klinik belirtiler ve bulgular hipotiroidinin şiddeti, süresine ve hastanın yaşına bağlıdır (23). Semptomların ortaya çıkışında kişisel faktörler etkilidir. Tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasında korelasyon yoktur. Hipotiroidizmde bazal metabolizmada azama görülür. Ciddi hipotiroidi sonucunda hipoventilasyon ve hiperkapni de gelişir, terleme azalır. Vücut ısısında azalma ve hastada soğuk intoleransı görülür. Su ve tuz retansiyonu, yağ birikimi sebebiyle kiloda artış gözlenir. Yağ asidi biyosentezinde azalma, protein metabolizmasında azalma, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde ise artış görülür. Bunun sonucunda damarlarda ateroskleroz oluşumu görülebilir (29,30). Ciddi hipotiroidide azalan renal klirens nedeniyle hiponatremi görülebilir (23). Miyokard kontraktilitesi azalır, kalp hızı azalır, kardiyak output azalır ayrıca egzersiz toleransında da azalma meydana gelir. TSH değerinin 0,1 altında olması artmış atrial fibrilasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (31). Artmış kapiller geçirgenliğe bağlı olarak deride ve göz çevresinde ödem gelişir. Saç dökülmesi görülebilir (32). Uykuya eğilim, mental gerileme ve hafıza değişiklikleri sık görülür. Derin tendon reflekslerinde artış görülebilir. Bağırsak motilitesinde azalma sonucu konstipasyon görülebilir. Hipotiroidi anemiye sebep olabilir, faktör 8 eksikliğine yol açarak pıhtılaşmayı bozabilir. Primer hipotiroidilerde TRH artışı sonrasında prolaktinde de artış görülür (33). Hiperprolaktinemiye bağlı bulgulara dikkat edilmelidir.

Tedavide ötiroidinin sağlanması, semptomların düzeltilmesi ve guatr hacminin azaltılması amaçlanır. Tiroit hormonu replasman tedavisi ile primer hipotiroidide TSH santral hipotiroidide ise serbest T4 hormon düzeyinin hedef sınırlara getirilmesi amaçlanır. TSH düzeyi 10 mU/L ve üzeri olan hastalara tedavi başlanması önerilmektedir. . TSH düzeyinin 4,5-10 mU/L aralığında saptandığı

durumlarda ise hipotiroidi semptomları varsa tedavi önerilmektedir. Ortalama günde 1.7µg/kg/gün levotiroksin tedavisi planlanmalıdır (23). Genç hastalarda planlanan tam doz ile tedaviye başlanması önerilir. Geriatrik hastalar ve ek komorbitesi bulunan hastalarda 12,5-25µg/gün ile tedaviye başlanarak zamanla hedeflenen doza ulaşılır. Levotiroksin tedavisi ile birlikte kortizon replasman tedaviside planlanabilir. Tedavi edilmeyen takipsiz hastalarda miksödem koması gelişebilir. Mortal bir tablodur ancak günümüzde erken tanı ve tedavi imkânları sebebiyle mortalite yüzde 20 civarına gerilemiştir. Hastaların çoğu uzun süredir veya kontrolsüz hipotiroidiye sahiptirler. Geriatrik hastalarda ve kadınlarda sıklığı daha fazladır. Genellikle presipite eden faktörler mevcuttur (29). Stupora eşlik eden konfüzyon, hipotermi ve hipotiroidi saptadığımız hastalarda miksödem koması göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2.2 Hipertiroidi ve Tirotoksikoz

Hipertiroidi tiroid bezinde hormonların fazla sentezi veya serumda bulunan hormon konsantrasyonunda yüksekliğini ifade eder. Tiroid bezinde hormon sentez artışının yanı sıra ekstratiroidal bir nedenle de gelişebilir. Laboratuvar tetkiklerinde serum serbest T3 hormon düzeyi ve serum serbest T4 hormon düzeyinin yükseldiği ve TSH değerinin baskılandığı durumlar bize aşikar hipertiroidiyi düşündürür. Serum serbest T3 hormon düzeyi ve serum serbest T4 hormon düzeylerinin normal seviyelerde saptandığı ancak TSH değerinin baskılandığı durumlar subklinik hipertiroidiyi akla getirmelidir.

Hipertiroidizm insidansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. İnsidans farklı coğrafyalarda 100000 kişide 30-200 arasında değişmektedir (33). En sık karşılaşılan yaş grubu 20-40 yaş aralığıdır. Kadınlarda erkeklere göre 7-10 kat daha fazla görülmektedir (33,34). En çok görülen endojen sebep iyot eksikliği bulunmayan bölgelerde graves hastalığıdır. Diğer başlıca sebepler toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve sessiz tiroidittir. Hipertiroidi ve tirotoksikoz sebepleri iyot tutulumuna göre sınıflandırılır. Aşağıda hipertiroidi ve tirotoksikoza yol açan sebepleri görmekteyiz.

Tablo 2. Hipertiroidi ve tirotoksikoz sebeplerini aşağıda görüyoruz (35).

Normal veya Artmış Radyoaktif İyot Tutulumu İle İlişkili Tirotoksikoz
1.Toksik Diffüz Guatr (Basedow-Graves Hastalığı)
2.Toksik Adenom
3.Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)
4.Hipofiz Adenomu
5.Hashitoksikoz Tablosu
6. Koriyokarsinom ve Mol hidatiform
7.Tiroid Hormonuna Periferik Direnç Sendromu
Azalmış Radyoaktif İyot Tutulumu İle İlişkili Tirotoksikoz
1.Subakut Granülomatöz (de Quervain) Tiroidit
2.Ağrısız Tiroidit (sessiz tiroidit, lenfositik tiroidit)
3.Postpartum Tiroidit
4.Amiodarona Bağlı Tiroidit
5.İyatrojenik Tirotoksikoz
6.Foliküler Tiroid Maliginitelerinin Yaygın Metastazları
7.Hamburger Tirotoksikoz
Subklinik Hipetiroidi ve Tirotoksikoz

Graves hastalığı iyot eksikliği bulunmayan bölgelerde hipertiroidinin en sık sebebidir. Yapılan çalışmalarda tirotoksikoz tespit edilen hastalarda yüzde 61,4 oranında graves hastalığı saptanmıştır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. (36). Her yaşta görülebilmekle ancak 20-40 yaşları arasında daha sık görülmektedir (37). Hipertiroidi, guatr, oftalmopati triadı ile karakterize bir Otoimmun tiroid bezi hastalığıdır. Graves hastalığında tiroid stimüle edici immünoglobulin (TSİ) olarak adlandırdığımız TSH reseptörüne karşı tirotropin reseptör antikoru (TRAB) gelişmiştir. Tirotropin reseptör antikorunun (TRAB) uyarıcı etkisine bağlı olarak hipertiroidi gelişmektedir (35). Hastalığın görülme sıklığında genetik yatkınlık, gebelik, ilaçlar ve enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin etkisi ile artış görülür (38). Göz çevresinde glukozaminoglikan birikimine bağlı olarak ödem ve oftalmopati

gelişir. Graves hastalığının göz belirtileri Werner tarafından “no specs classification” ile sınıflandırılmıştır (37).

Tablo 3. No Specs Sınıflaması

Class0	Hiçbir belirti ve bulgu yok
Class1	Üst göz kapaklarında spazm mevcut. Bakışlar sabit, dik ve “lid lag” mevcuttur.
Class2	Periorbital ödem, konjesyon, konjonktivalarda kızarıklık ve kemozis görülür.
Class3	Propitozis görülür. Hertel ekzaftalmometresi ile ölçüm yapılmalıdır.
Class4	En sık inferior rektus kası tutulur ve aşağıya bakış kısıtlanır. İkinci sıklıkla ise medial rektus kası tutulur ve laterale bakış kısıtlanmıştır.
Class5	Korneal tutulum (keratit) görülür.
Class6	Optik sinir tutulumu gözlenir ve görme kaybı gelişir.

Sınıflandırılmanın yapılabilmesi için orbital kasların değerlendirilmesi MR görüntülemesi ile yapılmalıdır.

Toksik adenom otonom olarak fonksiyon gösteren soliter bir tiroid nodülünün TSH uyarısından bağımsız olarak tiroid hormonu salgılaması sonucu gelişen bir hastalıktır. Tirotoksikozların yaklaşık yüzde 1, hipertiroidilerin yüzde 5-10 civarını oluşturmaktadır. Gençlerde ve kadınlarda daha fazla görülür. Genelde tek otonom nodül bulunur. Nadiren nodül sayısı tek olmayabilir. Birden fazla nodül olduğu durumlarda toksik multinodüler guatr ile karışabilir. Toksik adenom tiroid sintigrafinde sıcak nodül olarak gözlenmektedir (39). Toksik adenomda graves hastalığından farklı olarak egzoftalmi görülmez.

Toksik multinodüler guatr ise iyot eksikliği bulunan bölgelerde saptanan olguların yaklaşık yüzde 50’sini oluşturmaktadır. Toksik multinodüler guatr 50 yaş üzeri bireyler ve geriatric hastalarda daha sık görülür (39). Toksik multinodüler çok sayıda hiperfonksiyon gösteren otonom nodülle karakterize bir hastalıktır. Tiroid nodüllerin sonradan otonomi kazanmasıyla da gelişebilir. Hastalarda genellikle fizik muayene veya tiroid USG’de multiple tiroid nodülleri saptanır. Tiroid sintigrafisinde ise multipl hiperaktif nodüller görülür. Radyoaktif iyot tedavisi (RAI) alanlarda tiroid

sintigrafisinde RAI düzensiz yama şeklinde dağılım gösterir. Hipofiz adenomu da nadir bir tirotoksikoz sebebidir. Hipofiz bezinden kaynaklanan bazı adenomlar hipertiroidiye sebep olabilir. Hashimoto tiroiditinin erken döneminde geçici bir hipertiroidizm durumu olabilir. Bu duruma hashitoksikoz adı verilir. Hashiotoksikozda genellikle radyoaktif iyot tutulumu azalmıştır. Ancak erkek dönemde bazı vakalarda radyoaktif iyot tutulumunda artış görülebilir.

Azalmış radyoaktif iyot tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz tablosunu oluşturan hastalıklara göz atarsak subakut granüloamatöz (de Quervain) tiroiditi tipik olarak üç fazda ilerleyen otoimmün bir hastalıktır. Tiroid bezinde hasar nedeniyle daha önce sentezlenmiş olan tiroid hormonları kana karışır ve hastada hipertiroidi gelişir. Bu durum 2-8 hafta sürer. Sonrasında sırayla ötiroidi ve hipotiroidi gelişir. Ağrısız tiroidit ve postpartum tiroiditte de durum subakut granüloamatöz tiroiditle benzerdir. Tirotoksikoz faktisya dışarıdan aşırı miktarda tiroid hormonu alımı sonrasında gözlenir. Bu durum genellikle kilo verme amacıyla levotiroksin kullanan psikiyatrik problemleri bulunan hastalarda gözlenir. Hamburger tirotoksikozu kesilen hayvanların tiroid dokusunun kıymaya karışması sonucu görülür. Kontamine olmuş kıymanın tüketilmesi sonrasında vücutta aşırı miktarda tiroid hormonu bulunması sebebiyle tirotoksikoz durumu oluşur. Subklinik hipertiroidi farklı nedenler yada tarama amaçlı yapılan yapılan laboratuvar tetkiklerinde subnormal TSH ile birlikte normal değerlerde serbest T3 ve T4 düzeyi saptamasıdır. Hastalarda belirgin belirti ve bulgular mevcut değildir. İyot eksikliği bulunan coğrafyalarda düşük TSH değerleri daha sık saptanmaktadır. Hastaları TSH düzeyi 0,1-0,5mIU/L arasında olanlar ve TSH düzeyi 0,1mIU/L düzeyinin altında olanlar olarak sınıflayabiliriz. ABD’de yapılan ‘‘Framingham Heart Study’’ isimli çalışmada 60 yaş ve üzerindeki bireylerde TSH düzeyi 0,1mIU/L altında olanlar toplumun yüzde 3,9’u olarak tespit edilmiştir (40,41).

Tirotoksikozlu hastalarda sıcak intoleransı, terleme, sinirlilik gibi şikayetler sık görülür (42). Tirotoksikoz bireylerde kardiyovasküler bozukluklara yol açabilir (43). Tiroid hormon düzeylerindeki artış kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Kalpteki oksijen tüketimi artmasına bağlı göğüs ağrısı oluşabilir (44). Solunum kaslarında zayıflama, hipoksi ve hiperkapni görülebilir. Tirotoksikozda ile birlikte glukoz toleransında bozulma gelişir ve bu durum diabetes mellitusa yol

açabilir. Total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde ise düşüş vardır. Cilt sıcak, ince ve nemlidir. Tırnaklar kolay kırılır. Saçlarda dökülme artar (42). Tedavi edilmemiş hastalarda alopesi areata gelişimi gözlenir. Graves hastalığının bulguları arasında pretibial miksödemde (tibialar üzerinde ciltte kalınlaşma) vardır. Hastalarda oftalmopati varlığı çok yüksek pozitif titreli antikor varlığında görülür. Tirotoksikoz her iki cinsiyette de seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde artışa yol açar. Kadınlarda luteinizan hormon (LH) düzeyini artar ve oligomenore, amenore, anovulasyon, infertilite görülebilir. Erkeklerde ise testesterondan östradiole dönüşümde artışa bağlı jinekomasti, azalmış libido ve erektile disfonksiyon görülür. Spermatogenez, sperm sayısında azalma ve spermelerde morfolojik olarak anormallikler görülür. Gastrointestinal Sistemde bağırsak motilitesinde ve dışkılamada artışa yol açar. Hipertiroidi kemik kitlesinde rezorbsiyon ve azalmaya sebep olur. Proksimal kaslarda daha fazla olmak üzere güçsüzlük ve zamanla kas kitlesinde azalma gözlenir (32). Depresyon sıklığı tirotoksikozla beraber artış gösterir. Graves hastalığında otoimmün etyolojiye bağlı olarak otoimmün trombositopeni, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara eğilim artar.

Graves hastalığının tedavisinde anti-tiroid ilaç (ATİ), radyoaktif iyot (RAI-131) ve cerrahi tedavi kullanılabilir. Tedaviye hastanın durumu ve ek komorbiditeler göz önüne alınarak karar verilir (45). Propiltiourasil, metimazol ve karbimazol tedavide kullanılabilen ilaçlardır. Propiltiourasil, metimazol ülkemizde bulunmaktadır. Metimazol tedavide yan etkilerinin daha az olması ve hızlı tedavi imkanı sebebiyle ilk tercihtir. Propiltiourasil gebeliğin ilk trimestirinde ve tiroid krizi başlangıç tedavisi için önerilen ilaçtır (45). Engel oluşturan bir komorbidite yoksa tüm hastalara anti tiroid ilaç tedavisi ile beraber beta blokör tedaviside önerilmektedir. Hastanın ötiroidik hale gelmesinden sonra tedaviye 2 yıl daha devam edilir. Sonrasında ise ilaç kesilir. Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) daha çok geriatrik hastalarda önerilir. Ağır oftalmopatisi bulunan hastalarda tercih edilmez. Gebe ve emziren kadınlarda ise kontrendikedir. Cerrahi tedavi grade 3 guatrı bulunan hastalarda 4 cm üzerinde veya bası yapan nodül bulunması durumlarında önerilir. Tiroid nodülünden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonucu şüpheli veya malign gelen hastalarda cerrahi planlanmalıdır. Toksik nodül 3 cm veya üzerinde ise ve radyoaktif iyot tedavisi başarısız olan hastalara cerrahi tedavi planlanmalıdır (46).

Toksik multinodüler guatr (TMNG) tedavisinde ise medikal tedavi sonrası ötiroid hale gelen hastada tiroidektomi planlanmalıdır. Altta yatan komorbid hastalığı bulunan geriatrik hastalarda radyoaktif iyot tedavisi denenmelidir. Total rezeksiyonlu cerrahi tedavi ve RAI tedavisi hastalarda hipotiroidiye de yol açabilir. Bu nedenle hastalarda tedavi sonrası ilk 1 yıl süreyle sık aralıklarla tiroid fonksiyon testlerinin yaptırılması önerilir.

Tedavide aksaklık yaşanmış veya tanı konulmamış tirotoksikozda görülen tiroid fırtınası mortalite oranı yüksek bir durumdur (47). Mortalite oranı gelişen tedavi olanakları ile birlikte yüzde 20-30 civarındadır. Tiroid fırtınasını tetkikleyen en yaygın sebep enfeksiyonlar özellikle sepsis tablosudur. Genellikle tiroid bezinin kısa süre içerisinde aşırı miktarda tiroid hormonu salgılaması sonucu ortaya çıkar. Klasik triadı ateş (38,5 derecenin üzerinde), taşikardi (kalp atım hızı 140 üzerinde) ve merkezi sinir sistemi işlev bozukluğu veya serebral ensefalopatidir. Acil bir tıbbi durumdur ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gerekmektedir. Propiltiyourasil tiroid krizi başlangıç tedavisi için önerilen ilaçtır. Tedavilerin intravenöz uygulaması önerilmektedir. Uygulanan tedavilerden yanıt alınamaması durumunda tiroid hormon düzeylerini hızla azaltmak için plazmaferez uygulanabilir.

2.2.3 Geriatrik Bireylerde Hipotiroidi ve Tirotoksikoz

Tiroid bezi hastalıkları geriatrik bireylerde sık karşılaşılan endokrinolojik hastalıklardır. Geriatrik hastalarda tanı ve tedavi süreçleri genç erişkinlere göre belirgin farklılıklar gösterir. Tiroid bezinde gelişen hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak semptomlar normale göre atipiktir. Ayrıca eşlik eden komorbid hastalıkları bulunan bireylerin kullandığı ilaçlar tedavi yaklaşımını değiştirmektedir. Geriatrik popülasyonda tiroid hastalıklarının tanı, tedavi ve takip süreçlerinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (48).

Geriatrik hastalarda primer hipotiroidi TSH düzeyinin yaş grubuna göre hedef düzeyin üzerinde olması, kandaki serbest T3 ve serbest T4 hormon düzeylerinde azalma olarak tanımlanabilir. Bu hastalarda subklinik hipotiroidi ve yaşa bağlı fizyolojik değişimlerin ayrımını yapmak son derece önemlidir. Hipotiroidi geriatrik popülasyonda mortalite ve kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda primer hipotiroidinin geriatric populasasyonda görülme oranı yüzde 9, subklinik hipotiroidinin görülme oranı ise yüzde 15 olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidi sebepleri genç yaş grubu ile benzerdir. İyot eksikliği bulunan bölgelerde en sık sebep iyot eksikliğidir. İyot eksikliği bulunmayan bölgelerde ise en sık sebep hashimoto tiroiditidir. Yaşlı hastalarda hipotiroidi varlığında soğuk intoleransı, kilo artışı ve parestezi gibi semptomlar genellikle görülmez. Hafıza ve kognitif fonksiyonlardaki değişiklikler demans ile karışabilmektedir. Tedavi sürecinde hedeflenen TSH değeri yaşa göre farklılık gösterir. 80 yaş üzerindeki hastalarda hedef TSH değeri 10mU/L altında olacak şekilde belirlenmelidir. Levotiroksin tedavisine başlandıktan sonra uygun doza ulaşılana kadar 6 hafta aralıkla TSH lm planlanmalıdır. Tedaviye genç hastalara göre yüzde 20-25 düşük oranda doz ile başlanmalı ve kademeli olarak arttırılmalıdır. Hedeflediğimiz doza ulaşılması sonrasında 6 aylık rutin TSH kontrolleri önerilmektedir.

Tirotoksikoz ve hipertiroidi durumları çoğu zaman geriatric hastalarda atipik bulgularla seyretmekte ve gözden kaçmaktadır. Aşık hipertirodinin görülme sıklığı geriatric populasasyonda farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda 0,5-3 arasındaki oranlarda değişmektedir. Subklinik hipertiroidi ise geriatric populasasyonda yüzde 5-10 oranlarında görülmektedir. Primer hipertiroidide laboratuvar bulguları genç popülasyon ile benzerdir. TSH düzeylerinde azalma, serbest T3 ve serbest T4 hormon düzeylerinde artış mevcuttur. Hipertirodinin en sık sebebi graves hastalığı olup, artan yaşla birlikte multinodüler guatr ve toksik nodüllerin gelişme sıklığında artış gözlenmiştir. Yeni gelişmiş aritmiler (zellikle atriyal fibrilasyon) geriatric bireylerde hipertirodinin bulgusu olabilir (49). Hipertirodi ilerleyen yaşında etkisi ile birlikte osteoporozda artış, femur fraktür riskinde 3 kat ve vertebra fraktürü riskinde ise 4 kat artışa neden olur. Yara iyileşmesinin gecikmesi, depresyonda artış ve kabızlık geriatric popülasyonda görülen atipik semptomlardır (50).

Geriatric bireylerde takviye vitamin kullanımı sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda yüksek doz biyotin kullanımına bağlı olarak graves sendromunu taklit eden bulgular görülebilir. İlaç veya vitamin kullanımı anamnezde ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır. Amiodoron kullanan hastalarda amiodorana bağlı tirotoksikoz tablosunda T4 hormon düzeylerinde artış görülürken T3 hormon dzelerinde artış

gözlenmez (51). Geriatrik hastalarda tedavide anti-tiroid ve beta-blokör ilaç tedavisi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tiroidektomi seçilebilir. Ancak tedavi hastanın durumu gözetilerek planlanmalıdır. Geriatrik bireylerde tedaviye bağlı yan etkiler ve tekrarlayan hastalıklar diğer yaş gruplarına oranla daha sıktır. Hastalar tedavi esnasında 2-6 haftalık aralıklarla çağırılarak hormon düzey ölçümleri tekrarlanmalıdır. Uzun süre tedavi almayan hipetiroidili hastalarda cerrahi operasyon, travma, sepsis ve ilaç kullanımları sonrasında meydana gelebilecek tiroid fırtınasının diğer yaş gruplarına oranla geriatrik hastalarda daha sık görüldüğü unutulmamalıdır. Bu hastaların oluşabilecek komplikasyonlar açısından yoğun bakımda takip edilmesi gerekmektedir (47).

2.3 TIROID NODÜLÜ

Tiroid nodülleri tiroid bezinde yer kaplayan lezyonlardır. Normal tiroid dokusundan yoğunluk olarak farklı olan bu lezyonlar tiroid parankiminden yapılan görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilebilirler (52). Bazen tiroid bezinin fizik muayenesi sırasında palpasyon ile tespit edilebilir. Yapılan bir çalışmada tiroid nodüllerinin sıklığı toplumda palpasyon ile yüzde 4 oranında, ultrasonografi (USG) ile ise yüzde 67 oranında saptanmıştır (53). Tiroid nodülleri ile toplumda oldukça sık karşılaşmaktayız. Ancak tiroid nodülleri aynı zamanda tanısı zor konulan lezyonlardır. Tiroid bezi lezyonlarının saptanmasında en sensitive yöntem ultrasonografi olarak kabul edilmektedir (54).

2.3.1 Tiroid Nodülü Gelişimi Üzerine Etkisi Bulunan Faktörler

Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Geriatrik bireylerde genç yaş grubuna göre daha sıktır. İyot eksikliği bulunan coğrafi bölgelerde yaşayanlarda ve baş boyun bölgesine daha önce radyoterapi almış olanlarda daha sık saptanmıştır. Tiroid stimulan hormon (TSH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve diğer bazı doku büyüme faktörleri tiroid nodüllerinin büyümesi ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda hormon düzey değişikliklerinin nodül gelişimini kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Yüksek IGF-1 düzeyleri ve nodül gelişimi arasında erkeklerde kadınlara oranla daha fazla ilişki saptanmıştır. Araştırmalarda sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre nodül

sıklığında artış görülmüştür (55). Alkol kullanımının özellikle kadınlarda tiroid bezinin büyümesi ve nodül gelişimine yol açtığını gösteren araştırmalar mevcuttur.

Vücut kitle indeks yüksekliği ve metabolik sendromun tiroid nodül gelişimi üzerine etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (56). Ancak araştırmalar tip-2 diyabet için genetik yatkınlığı bulunanlar dışında bu durumun sebebini tam olarak açıklayamamıştır (57). Obez hastalarda yüksek leptin hormon seviyeleri saptanmasının tiroid nodül gelişimi üzerine etkisi olabileceği düşünülmüştür. Yapılmış olan bir çalışmada miyom saptanan kadınlarda saptanmayanlara oranla tiroid nodülü riskinin iki kat arttığı görülmüştür (58). Tiroid nodül gelişimine negatif etkisi bulunan faktörlerde mevcuttur. Oral kontaseptif kullanan kadınlarda tiroid nodül gelişiminde azalma saptanmıştır. Statin kullanan hastalarda da USG kullanılarak yapılan bir çalışmada kullanmayanlara göre daha az sıklıkta nodül tespit edilmiştir (59).

2.3.2 Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Tiroid nodülü kadınlarda daha sık görülür ancak 40 yaş sonrası her iki cinsiyette de görülme sıklığı artmaktadır (52). Ülkemizde yapılan bir araştırmada 18-65 yaş aralığındaki bireylerde ultrasonografi ile nodül varlığı yüzde 23,5 olarak tespit edilmiştir. 65 yaş üzerinde bireylerde bu oran yüzde 37 olarak tespit edilmiştir. Otopsi yapılan hastalarda erişkin çağda oran yüzde 50-60 civarına kadar yükselmektedir (60). Tiroid nodülleri toplumda oldukça sık görülmesine rağmen tiroid malignitelerinin sıklığı oldukça düşüktür. Malign neoplazmlar arasında tiroid kökenli malignitelerin oranı yüzde 1 civarındadır (61). İİAB yapılmadan cerrahi operasyon uygulanan tiroid nodüllerinde yüzde 6,5 oranında malignite saptanmıştır (62). Metastatik lezyonların da tiroid nodüllerine yol açabileceği unutulmamalıdır. Renal hücreli karsinom, gastrointestinal tümörler, akciğer ve meme kanserleri tiroid bezinde metastatik nodüle en sık sebep olan malignitelerdir (63, 64). Erkeklerde ve genç bireylerde saptanan tiroit nodülleri daha fazla malignite riski taşır. Guatr açısından endemik bölgelerde nodüller genellikle benign karakterdedir. Tek nodül bulunan vakalarda malignite riski multinodüler vakalara göre daha fazladır (65).

2.3.3 Tiroid Nodüllerinin Sınıflandırılması ve Malignite Riski

Tiroid nodüllerinin malign olma riskini artıran bazı risk faktörleri mevcuttur. Genç yaş (özellikle 20 yaş altı), geriatric hastalar (özellikle 70 yaş üzeri), erkek cinsiyet, tek nodülün varlığı, nodül ile birlikte disfaji ve dispne gibi semptomların bulunması, servikal adenopatiler, boyun ve baş bölgesine radyasyon maruziyeti ve ailede malignite öyküsü (özellikle medullar tiroid kanseri ve papiller tiroid kanseri) bulunan hastalarda tiroid nodüllerinin malign karakterde olma olasılığı artmaktadır. Kalıtsal sendrom (multiple endokrin neoplazi tip-2, MEN tip-2, Cowden sendromu, Gardner sendromu) taşıyan hastalarda da risk diğer hastalara göre daha yüksektir. Küçük boyutlarda olsa bile hızlı büyüyen nodüllerde malignite açısından gözden kaçmamalıdır. Soğuk nodüller sıcak nodüllere göre malignite açısından daha risklidir. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde yüksek kalsitonin düzeyi saptanması da uyarıcıdır. Yapılan tiroid ultrasonografide malignite açısından yol göstericidir. Hipoekojenite, düzensiz sınırlar, lobule kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, halo yokluğu, nodülün eni ve boyu arasında orantısızlık, vaskülerite saptanması gibi durumlar ultrasonografik malignite şüpheli bulgular olarak kabul edilir. Tiroid nodüllerinin sınıflandırılmasında “ACR-TIRADS” adını verdiğimiz bir sınıflandırma kullanılır. Tiroid nodüllerinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi sonrasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekip gerekmediğine karar verilir. Malignite lehine bulgular olup olmadığına bakılır. Bu sınıflandırmaya göre tiroid nodülünün oval şekil göstermesi, halo bulunmaması, invaziv büyüme paterni, kenarlarının düzensiz olması, mikrokalsifikasyon varlığı ve belirgin hipoekojenite malignite lehine şüpheli olarak kabul edilir (66,67).

Tablo 4. ACR-TIRADS Sınıflandırması (68).

TIRADS-1	Tiroid dokusu normal olan olgulardır. Malignite riski yoktur.
TIRADS-2	Anekoik kistler ve süngerimsi nodülleri tanımlar. İİAB yapılmasına gerek yoktur. Bening lezyonlar olarak kabul edilirler.
TIRADS-3	Yüzde 2-4 oranında malignite riski vardır. Oval şekilli, sınırları düzeli, izoekoik veya hiperekoik nodüllerdir. Nodül boyutu 20 mm veya üzerinde ise İİAB planlanması önerilir.
TIRADS-4	Oval şekilli, sınırları düzeli, izoekoik veya hipoeikoik nodüller izlenir. Malignite açısından orta risklidir. Büyüklüğü 15 mm ve üzerindeki tiroid nodülleri için İİAB önerilmektedir.
TIRADS-5	Yüksek risklidir. Oval olmayan şekil, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoeikojenite ile karakterizedir. 10 mm ve üzerindeki tüm nodüller için İİAB önerilmektedir.

Tiroid nodülüne tanı koymak için EU-TIRADS sınıflandırılmasına göre tiroid nodülünden ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan örnek patolojik açıdan incelenmelidir. Tiroid nodüllerinin sitopatolojik değerlendirilmesinde kullanılan sisteme ise “Bethesda Sınıflandırması” denir (69).

Tablo 5. Bethesda Sınıflandırması (69).

Kategori-1	Tanısal olamayan nodülleri ifade eder. Malignite oranı yüzde 5-10 civarındadır.
Kategori-2	Bening lezyonları ifade eder.
Kategori-3	Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon bulunan hastaları ifade eder. Malignite riski yüzde 10-30 arasında değişmektedir.
Kategori-4	Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesini içerir. Malignite riski yüzde 25-40 arasında değişmektedir.
Kategori-5	Bu hastalarda malignite riski yüzde 50-75 arasında değişim göstermektedir.
Kategori-6	Malignite riski yüzde 97-99 oranındadır.

2.3.4 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Şüpheli tiroid nodülleri için benign ya da malign ayrımı yapılması ve tedavinin planlanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin benign veya malign ayrımında altın standart testtir. Kullanılabilecek en ucuz ve güvenli yöntemdir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılırken 20-27G (genellikle 25G), dış çapı 0.4-0.9 mm olan ince iğneler kullanılır. Lokal anestezi ile yapılabilmektedir. 1 cm çapında veya daha küçük nodüllerde de uygulanabilir. İşlemin kısa sürede tamamlanması lokal anestezi için kullanılan ilaçların oluşturabileceği ilaç reaksiyonlarının azalmasını sağlar. İİAB ile hastalara girişimsel ablatif tedaviler de uygulanabilmektedir.

2.3.5 Tiroid Nodüllerine Yaklaşım ve Tedavi

Tiroid nodülü saptadığımız hastada ilk yapması gereken serum TSH düzeyi bakmaktır. Serum TSH düzeyi düşük saptanan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmadan önce tiroid sintigrafisi yapılarak sıcak-ve soğuk nodül ayrımı yapılması gerekmektedir. Yapılan fizik muayenede servikal lenf nodlarının palpasyonu sırasında nodülün çevre dokulara fiksasyonu malignite lehinedir. Ses kısıklığıda malignite açısından uyarıcıdır. Hastada birden fazla nodül saptanması durumunda İİAB incelemesi riski daha yüksek görülen nodül veya nodüllerden yapılmalıdır. Bu hastalarda İİAB için ultrasonografide varsa büyüklüğü 1-1,5cm üzerinde olan nodüller seçilmelidir. Kistik tiroid nodüllerinin popülasyonda saptanma sıklığı solid nodüllere göre daha azdır. Kistik nodüller sitopatolojik incelemelerde hemen hemen her zaman benignirler. Hem kistik hem de solid kısımlar içeren nodüllerde malignite saptanma riski vardır. 1 cm altındaki nodüller için risk faktörü varlığı veya laboratuvar bulguları malignite açısından şüpheli ise İİAB planlanabilir. Tiroid sitopatolojilerinin bethesda sistemi kullanılarak standardize edilmesi hastaların takip ve tedavisini önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. Biyopsi yapılmış olan tiroid nodüllerine tedavi yaklaşımını bethesda sınıflandırmasına göre tabloda görmekteyiz (70,71).

Tablo 6. Bethesda sınıflandırmasına göre tedavi yaklaşımları (70,71)

Kategori-1	Tiroid nodülünden ince iğne aspirasyon biyopsi tekrarı önerilir.
Kategori-2	Belli aralıklarla tiroid ultrasonografi yapılması ve izlem önerilir.
Kategori-3	Tiroid nodülünden ince iğne aspirasyon biyopsi tekrarı önerilir. Moleküler test veya tanısal lobektomi yapılabilir.
Kategori-4	Moleküler test veya tanısal lobektomi yapılmalıdır.
Kategori-5	Total tiroidektomi veya lobektomi önerilir.
Kategori-6	Total tiroidektomi veya lobektomi önerilir.

Bethesda sınıflandırması Kategori-1 olan nodüllerde reaktif değişiklikler nedeniyle en erken bir ay sonra tekrar ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tekrarlayan tanısal olmayan solid nodül varlığında 6-12 ay aralığında tiroid ultrasonografi ile takip veya özellikle şüpheli durum varlığında cerrahi önerilir. İİAB ile alınan örneğin sitopatoloji sonucu benign olarak değerlendirilmişse 6-12 aylık aralarla fizik muayene ve USG ile izlem önerilmektedir. Günümüzde önerilen bu algoritmalar sayesinde cerrahi girişimlerde önemli azalma gözlenmektedir. Bu da gerek maliyet gerek hasta yararı açısından son derece faydalıdır. Bu sayede benign tiroid nodülleri için yapılan gereksiz cerrahi girişimlerde önemli ölçüde azalmıştır.

Benign tiroid nodülleri 4 cm veya üzerinde büyüklüğe sahip ise cerrahi tedavi önerilmektedir. 3 cm veya üzeri nodüller için ise substernal guatr, tekrarlayan hemorajik kist varlığı ve non-toksik sıcak nodüller için operasyon planlanmalıdır. Graves hastalığı ile birlikte bulunan nodüller için 2,5 cm veya üzerindeki nodüller için de cerrahi tedavi gereklidir. Bası semptomları bulunan olgular, radyoterapi öyküsü bulunan evre 2-3 multinodüler guatr hastaları ve ret protoonkogen mutasyon taşıyıcılarında da cerrahi tedavi yapılabilir (72). Psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar içinde tedavide cerrahi planlanabilir. Foliküler neoplazm ve foliküler neoplazm şüphesi varlığında tanısal amaçlı cerrahi eksizyon planlanmalıdır. Bu hastalarda moleküler testler de tanı da kullanılabilir (71). Hastalara cerrahi operasyon yapılmadan ultrasonografi eşliğinde İİAB aracılığı ile ablatif tedaviler uygulanabilir.

Özellikle İİAB aracılığı ile etanol uygunan nodüllerde koagülasyon nekrozuna bağlı olarak küçülme gözlemlendiğine dair yayınlar mevcuttur. Özellikle kistik nodüller ve İİAB ile birlikte alınan örneklerde en az iki kere benign histopatoloji bulguları saptanmış olan nodüllerin tedavisinde bu yöntem kullanılabilir (73).

2.3.6 Geriatrik Bireylerde Tiroid Nodülleri

Geriatrik bireylerde yapılan araştırmalarda nodül sıklığının genç popülasyona göre artış gösterdiği tespit edilmiştir. Daha önceden varlığı bilinen mevcut tiroid nodüllerinde de yaştan ilerlemesine bağlı olarak yapısal değişiklikler geliştiği saptanmıştır. Coğrafi olarak iyot yeterli bölgelerde palpasyon ile saptadığımız tiroid nodülleri kadınlar için yüzde 5 civarı ve erkeklerde ise yüzde 1 civarındadır. Hastalara tiroid USG yapılması durumunda ise bu oran yüzde 50 civarında seyretmektedir. Geriatrik hastalarda saptanan tiroid nodülleri yaklaşık olarak yüzde 4-6,5 oranında malign karakterdedir. Geriatrik bireylerde tiroid malignite görülme sıklığı genç popülasyona oranla daha yüksektir. Bu nedenle özellikle geriatrik erkek hastalarda gelişen tiroid nodülleri malignite açısından kuşku uyandırmalıdır.

Geriatrik grupta en sık görülen tiroid malignitesi iyi diferansiye papiller tiroid kanseridir. Yavaş büyüyen ve boyunda ağrısız kitlesi bulunan hastalarda gözden kaçırılmamalıdır. Anaplastik tiroid kanserinin 80 yaş üzerinde görülme sıklığı genç popülasyona göre daha fazladır. Anaplastik tiroid kanseri gelişen hastalarda genellikle başvuru anında kitle ile beraber metastazlarda saptanır, oldukça agresif bir kanser türüdür (74). Hastalar başvuru şikayetleri ve semptomlar açısından genç yaş grubuna göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Geriatrik hastalarda atipik bulgular mevcuttur. Tanısal basamaklar ve tedavi diğer yaş grupları ile benzerdir. Ancak geriatrik yaş grubunda yer alan hastalar polifarmasi ve komorbid hastalıklar açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Tedavi aşamasında ilaç dozlarının ayarlanması konusunda da hassasiyet gösterilidir. Hastaların ek komorbiditeleri ve ilaç kullanım durumları cerrahi tedavi planlanması açısından son derece önemlidir.

2.4 ESER ELEMENT VE MİNERALLERİN TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Eser elementler tiroid metabolizmasının sürdürülebilmesi ve işlevini yerine getirebilmesi için büyük önem taşımaktadır (75). Bu element ve mineraller hem tiroid bezinin hormon üretimi hem de tiroid otoimmünitesi ve nodül gelişimi ile ilişkilidir. Demir (fe), lityum (li), bakır (cu), çinko (zn), manganez (mn), magnezyum (mg), kadmiyum (cd) ve molibden (mo) gibi mineraller tiroid bezi hastalıkları ile ilişkilidir. Tiroid bezinin düzgün çalışması için eser elementlerinde birbirleriyle denge içinde olması gerekir (75). Bir veya daha fazla elementin fazlalığı veya eksikliği bu dengeyi bozar ve bu durum tiroid bezi hastalıklarının artışına neden olur (76). Bazı eser elementlerin konsantrasyonu tiroid bezinde diğer dokulara oranla daha yüksek seviyede saptanmıştır. Eser elementlerin konsantrasyonundaki bir değişiklik hipertiroidi, hipotiroidi, otoimmün tiroid hastalıkları (graves hastalığı hashimoto tiroiditi vb.) ve tiroid nodül gelişiminde artışa yol açabilir. Eser elementler vücutta hem tiroid bezi hem de tiroid bezi dışındaki endokrin fonksiyonlar üzerine çeşitli etkilere sahiptir.

2.4.1 Tiroid Bezi ve İyot

İyot hem tiroksin (T_4) hem de triiyodotironin (T_3) hormonlarının bir bileşenini oluşturmaktadır. Bu sebeple yetersiz iyot alımı tiroid bezi fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Yapılan çalışmalar yetersiz iyot alımının nodüler guatr hastalığına neden olduğunu göstermektedir (77). İyot eksikliği foliküler hücrelerde proliferasyona sebep olur. Proliferasyon otonom olarak tiroid bezinin büyümesine ve işlev bozukluklarına yol açar (78). Ayrıca iyot serbest oksijen radikallerinin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynağı olan hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimini engelleyen bir antioksidan elementtir. Eksikliği durumunda reaktif oksijen türlerinin ve hidrojen peroksitin üretiminde yaşanan artış çeşitli gen mutasyonlarına yol açabilir. Genlerde artan mutasyonlar tiroid bezinin büyümesini ve hormon üretiminde artışı teşvik eder. Hormon seviyelerindeki artış iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşayan bireylerde TSH seviyelerinin neden azaldığını da göstermektedir. Kronik ve hafif düzeydeki iyot eksikliği TSH azalması ve hipertiroidizmle ilişkilidir.

İyot eksikliği olan kişilerin yeterli tiroid hormonu üretemeyeceği düşünülse de iyodun bazen tirotoksikoz tablosuna ve tiroid nodüllerinin sıklığında artışa yol açabileceği unutulmamalıdır (77,79).

Şiddetli iyot eksikliği durumlarında tiroid hormonunun sentezi substrat eksikliği sebebiyle bozulur. İyot tiroid hücrelerinin içine taşınamaz ve hormon sentezi azalır ve hastada hipotiroidi tablosu gelişir (80). Büyük miktarda iyot alımının hipotiroidizme neden olması wolff-chaikoff etkisi olarak ifade edilmektedir. Kandaki iyot seviyesinin belli bir eşiğin üzerine çıkması sonrasında iyodun organifikasyonu ve tiroid hormon sentezi geçici olarak durdurulur. Bu durum aslında vücudu iyot toksikasyonunun zararlı etkilerinden koruyan bir mekanizmadır. Plazmada otoimmün tiroid antikor pozitifliği bulunan bireylerde de artan iyot alımı ile birlikte hipotiroidi riskinde artış gözlenir. Araştırmalar iyot alımının, iyot eksikliği saptanan bireylerde tiroid antikor üretimini hızlandırabileceğini göstermiştir (81). Günlük iyot alımının 300ug/L altında olması tiroid otoimmünitesi üzerindeki riskleri önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Ancak tiroid bezinin otoimmün hastalıklarındaki artış sadece plazmadaki iyot düzeyi ile açıklanamaz. Otoimmün tiroid hastalığı bulunan bireyler diğer etiyolojik faktörler açısından da mutlaka araştırılmalıdır (82). Bazı epidemiyolojik araştırmalar iyot alımındaki eksiklik ve fazlalıklar ile tiroid kanseri arasındada bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (83,84). İyot metabolizması ve malignite arasındaki ilişki, serbest oksijen radikallerinin üretiminde meydana gelen artışa bağlı olarak değerlendirilmiştir. Oksijen radikallerindeki artışın DNA hasarlarına ve mutasyonlara yol açarak maligniteye neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte iyot, mitokondriyel aktivasyonu ve p21 ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerinin apoptozunu artırır. İyot fazlalığı ve eksikliği için eşik değer belirlenirken coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterebileceği unutulmamalıdır.

2.4.2 Tiroid Bezi ve Selenyum

Selenyum elementi, 19'uncu yüzyılın başlarında İsveçli bilim insanı Berzelius tarafından keşfedilmiştir. Keşfedildiğinde toksik olarak değerlendirilen selenyumun, vücut metabolizmasının sürdürülebilmesi için gerekli olduğu Schwartz ve Foltz tarafından yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Selenyum tiroid hormon sentezi

ve metabolizması için kritik rol oynayan bir elementtir (85). Ayrıca tiroid bezi dokusu vücuttaki dokular arasında en yüksek selenyum düzeyine sahip dokudur (86). Selenyum vücuttaki biyolojik işlevlerini glutatyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, tiyoredoksin redüktaz, selenoprotein P, selenoprotein K gibi proteinler üzerinden etki göstererek sağlamaktadır. Tiroid hormonu sentez metabolizması üzerinde selenoproteinler aracılığı ile etkili olur (87).

Vücutta selenyum eksikliği gelişmesi durumunda tiroksin hormonunun triiyodotironin hormonuna dönüşümü azalır (88). Bazı çalışmalar serum selenyum düzeylerinin tiroid bezi ve diğer endokrin bezlerin otoimmün hastalıkları için de etkili rol oynadığını göstermektedir. Serum selenyum düzeyleri interferon gama ve diğer sitokinlerin sentezini etkiler. Bağışıklık sisteminin baskılanması sonucunda, selenyumun T hücrelerinin farklılaşmasını etkileyerek otoimmün hastalıklarda artışa neden olduğu düşünülmektedir (89). Literatürde düşük serum selenyum seviyelerinin hem graves hastalığı hem de otoimmün hipotiroidi ile ilişki olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (90). Düşük serum selenyum seviyeleri ile graves oftalmopatisi arasında da tam açıklanamamış bir ilişki mevcuttur (91). Selenyum düzeyinin düşüklüğü tiroglobulin ve tiroid peroksidaz otoantikörlerinin gelişimini artırır. Yapılan bir çalışmada kadınlarda serumda saptanan serum selenyum seviyeleri ile tiroid bez boyutu arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (92). Farklı çalışmalara göre, yetersiz serum selenyum düzeyleri papiller tiroid kanserine yakalanma riskini de artırmaktadır (93). Selenyum hücresel düzeyde malign hücrelerin ölümünü artırır ve apoptozu destekleyerek kanser oluşumunu engeller. Selenyum normal fonksiyon gösteren hücreleri ayırt ederek malign hücrelerin apoptozunu gerçekleştirir (94).

Serumda bulunan selenyum miktarı ve selenoprotein düzeyleri diyetle alınan iyot miktarından etkilenmektedir (95). Fazla miktarda iyot alımı da tiroid bezindeki selenyum seviyesini ve selenoprotein miktarını azaltır. Yüksek miktarda serum selenyum düzeyi, iyot eksikliğinin olumsuz etkilerini artırabilmektedir. İyot ve selenyum eksikliğinin birlikte görüldüğü bölgelerde tiroid hastalıklarının görülme sıklığı tek elektrolit eksikliği bulunan bölgelere göre daha fazladır. Selenyum takviyesi öncesi kandaki iyot düzeyi mutlaka kontrol edilmelidir (96).

2.4.3 Tiroid Bezi ve Demir

Demir, organizmada oksijen taşınması sürecinde özellikle oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına katılarak temel bir işlev üstlenir. Tiroid hormon sentezi hem düzeyine bağımlı bir enzim olan tiroid peroksidaz tarafından başlatılır. Demir yetersizliği tiroid hormon sentezinde rol oynayan tiroid peroksidaz enziminin aktivitesini azaltır, hormon üretimini olumsuz yönde etkiler (97). Yapılan çalışmalar olgularda anemiden bağımsız olarak diyetle demir alımının yetersiz olması durumunda plazmadaki tiroksin ve triiyodotironin hormon seviyelerinin düşebileceğini ve TSH seviyelerinin artabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar hemoglobin seviyeleri ile hipotiroidi ve tirotoksikoz tablosu arasında ilişkisi olduğunu göstermektedir. Hipertiroidi gelişen hastalarda demir metabolizması değişime uğrar (98). Bu değişim oksidatif stresin ve hemolizin artmasına, eritrosit ömrünün kısılmasına bağlı olarak anemi gelişimine neden olur (98).

Hipotiroidili hastalarda oksijen taşınması ve periferik dokulara iletilmesi ihtiyacında azaltma mevcuttur. Hipotiroidi ve demir eksikliği anemisinin birlikte saptaması daha çok diyetle yetersiz alım ve malabsorbsiyon ile ilişkilidir. Düşük hemoglobin ve düşük serum demir seviyelerine sahip hipotiroidili olgularda T4 hormon replasman tedavisi sonrasında sonra hemoglobin düzeylerinde de artış saptanır. Aşırı demir alımının otoimmün süreçleri arttırabileceği unutulmamalıdır. Hashimoto tiroiditi ve subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda demir eksikliği yaygınlığı gözlenmektedir (99). Plazmada normale göre fazla demir bulunmasının çeşitli metabolik sonuçları mevcuttur. Vücutta normalin üzerinde biriken demir proteinler, DNA ve hücresel biyolojik işlevler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Tiroid kanseri ile demir metabolizması arasındaki ilişkinin varlığına dair görüşler bulunmakla birlikte, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Tiroid malignitesine sahip hücrelerden hepsidin salgılaması sebebiyle ferroportin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür.

2.4.4 Tiroid Bezi ve Bakır

Bakır (Cu) vücutta oksidasyonu azaltarak metabolizmayı etkileyen aktif bir elementtir. Bakırın tiroid hücrelerinde oksidatif stres oluşturmaya, hem tiroid hormon sentezinde azalmaya hem de plazmadaki tiroid hormon seviyelerinde gerilemeye yol açar. Tiroksin hormonunun aşırı emilimini engeller. Bazı çalışmalar yüksek bakır seviyelerinin hipotiroidi ile ilişkili olabileceğini, düşük bakır seviyelerinin ise hipertiroidi ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (100). Bunun sonucunda serum bakır düzeyleri arttıkça TSH seviyesinde de artış meydana gelir. Tiroid hormon seviyeleri dolaşımda bulunan bakır düzeyini doğrudan etkileyebilir. Tiroid hormonları karaciğerden bakır çıkışını artırarak vücuttaki bakır seviyelerini düzenler. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hipertiroidi hastalarında yapılan çalışmalar, radyoaktif iyot tedavisinin hastalarda tiroid hormon seviyelerinin yanı sıra serum bakır düzeylerini de azalttığını göstermektedir (101).

Bakır ve tiroid bezinin otoimmün hastalıkları arasındaki ilişkinin sorgulanması amacıyla yapılan çalışmalar son derece yetersizdir. Serum bakır düzeylerinin yükselmesi ile tiroid otoantikor düzeylerindeki artış arasında bir ilişki olduğunu ileri süren araştırmalar mevcuttur (102). Bazı çalışmalar ise yüksek serum bakır düzeyleri ile tiroid otoantikorları arasında ilişki kuramamıştır (103). Vücuttaki serum bakır düzeyinin tiroid nodül gelişimi üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Bakırın tümör hücrelerinde anjiyogenezi başlattığı saptanmıştır (104). Serumdaki yüksek bakır düzeyleri serbest oksijen radikallerini artırarak DNA hasarlarını tetikler, bu durum malignite riskinde de artışa yol açar (105).

2.4.5 Tiroid Bezi ve Çinko

Çinko (Zn) organizmanın pek çok işlevini yerine getirebilmesi için ihtiyaç duyduğu temel elementlerden biridir. Serumda saptanan çinko düzeylerinin, tiroid hormon seviyeleri üzerinde belirgin etkileri mevcuttur. Hem hipotiroidi hem de tirotoksikoz saptanan hastalarda, plazmadaki çinko düzeyleri ile tiroid hormon seviyeleri arasında ilişkiler saptanmıştır (106). Çinkonun tiroid hormonlarının sentezi ve işlevlerini dengeleyici bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar

serum çinko düzeyindeki yetersizliklerin hipotiroidiye, fazlalıkların ise hipertiroidiye eğilim yarattığını düşündürmektedir.

Serum çinko düzeyleri ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında da bir bağlantı olduğu unutulmamalıdır. Tiroid otoantikor düzeyleri, serum çinko düzeylerinden belirgin şekilde etkilenmektedir. Tiroid otoantikor düzeyleri ve serum çinko seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (107). Guatr saptanan olgularda yapılan araştırmalarda, tiroid bez boyutları üzerinde plazmadaki çinko miktarının etkili olduğu saptanmıştır (108). Serum çinko düzeyinin malignite üzerine de etkileri mevcuttur. Araştırmalar, serum çinko düzeylerindeki artışın tiroid maligniteleri de dahil olmak üzere pek çok malign tümörü önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Özellikle tiroid papiller ve foliküler karsinom saptanan olgularda serum çinko düzeylerinin sağlıklı bireylere oranla belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir. Psikiyatrik hastalıkları bulunan ve lityum tedavisi alan hastalarda, çinko replasman tedavisi lityumun olumsuz yan etkilerinin önlenmesi açısından son derece yararlıdır.

2.4.6 Tiroid Bezi ve Magnezyum

Magnezyumunda diğer eser element ve mineraller gibi metabolizma üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur. Literatürdeki yayınlar, serum magnezyum düzeyinin tiroid bezinin normal fonksiyonlarının devamı ve tiroid bezi hastalıklarının gelişimiyle bağlantılı olabileceğini ortaya koymaktadır. Magnezyum tiroid dokusunda iyodun kullanılabilmesi ve inaktif tiroksin hormonunun aktif triiyodotironin hormonuna dönüşmesi için gerekli olduğu düşünülmektedir. Yüksek magnezyum düzeyleri bireylerde tiroid bezinde hormon sentez aktivitesini artırabilir. Düşük magnezyum seviyeleri ise T4 hormon düzeylerinin azalmasına ve tiroid bez haciminde artışa yol açabilir. Ayrıca plazmada düşük magnezyum düzeyi selenyumun biyoyararlanımı ve doku dağılımını da bozmakta ve düşük selenyum düzeylerine yol açmaktadır (109).

Magnezyum nükleik asitlerin yapısı, DNA replikasyonu, DNA transkripsiyonu ve onarımında görev alan temel minerallerden biridir. Magnezyum eksikliği durumunda DNA mutasyonları yoluyla tiroid nodül gelişiminde artış gözlenir (110). Tiroid nodüllerinde magnezyum eksikliği ile ilişkili olarak malign

olma oranlarında da artış bildirilmiştir (111). Malign neoplazmlar, genellikle sağlıklı dokulara göre daha yüksek oranda serum magnezyum seviyeleri ile karakterizedir. Bir araştırmada tiroid malignitesi bulunan grupta sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük serum magnezyum düzeyleri saptanmıştır (112). Magnezyumun hem inflamatuvar yanıtlar hem de serbest radikaller üzerindeki etkileri sebebiyle kanser gelişimine yol açabileceği unutulmamalıdır.

2.4.7 Tiroid Bezi ve Diğer Eser Elementler

Lityum (Li), mangan (Mn), kadmiyum (Cd), molibden (Mo), arsenik (As), kurşun (Pb) ve civa (Hg) gibi elementlerin de tiroid metabolizması ve fonksiyonunu üzerinde etkisi mevcuttur. Lityum kullanımı bulunan hastalarda tiroid bezinde iyot tutulumunda farklar gelişebileceği rapor edilmiştir. Araştırmalar sebep olarak lityumun emilimi esnasında iyot ile rekabete girerek, tiroid dokusunun iyot alım kapasitesinde azalmaya yol açmasını belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda iyot ve lityumun hipotiroidi üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (113). Vücutta lityum düzeyinin artışı tiroid bezinin büyümesine, hipotiroidi tablosuna ve TSH düzeylerinde artışa yol açmaktadır (114). Şiddetli hipertiroidi tedavisinde ek tedavisi olarak lityum kullanılabilir.

Manganın tiroid hormon metabolizması ile yakın bir ilişkili içinde olduğu ifade edilmektedir. Yüksek mangan düzeyleri serbest T3 hormon ve serbest T4 hormon seviyelerini düşürerek hipotiroidi tablosunun tetiklenmesine sebep olabilir (67). Hashimoto tiroiditi saptanan bireylerde hem serumda hemde tiroid dokularındaki mangan düzeyi sağlıklı bireylere oranla daha yüksek saptanmıştır (115). Mangan tiroid maligniteleri ile de ilişkilendirilmiştir. Kadmiyum kronik maruziyet sonrasında, tiroid bezinin yapısı ve işlevlerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Kadmiyumun foliküler ve parafoliküler hücrelerde yapısal bozulmalara yol açabileceği ve tiroid lezyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek kadmiyum seviyelerine maruz kalmak T4 hormon düzeylerinde azalma ve TSH düzeylerinde artışa neden olur. Kadmiyum tiroid bezinin hacmini etkileyebilir ve guatr riskini artırabilir. Araştırmalar yüksek kadmiyum seviyelerini tiroglobulin antikoru ile ilişkilendirmiştir (116).

Molibden elementi tiroid hormon reseptörleri üzerinden etki göstererek tiroid hormon seviyelerinde değişimlere yol açabilir (117). Yapılan çalışmalarda erkeklerde daha fazla olmak üzere molibden yüksekliği ve TSH seviyesi arasında ilişki saptanmıştır. Kurşun maruziyetinin her iki cinsiyette T3 hormon düzeyi ve kadınlarda T4 hormon düzeyi seviyelerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (118). Civa maruziyetinin bağışıklık sistemi yanıtları üzerinden tiroid otoantikorlarında artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Endemik guatr olarak tanı almış hastalarda iyot destekleyici tedavi ile birlikte diğer eser elementler ve minerallerde tedaviye eklenmelidir.

2.4.8 Geriatrik Bireylerde Eser Elementlerinin Değişimi

Yaşlılık süreci, vücutta pek çok fizyolojik değişimin ortaya çıktığı bir dönem olarak tanımlanabilir. Geriatrik hastalarda eser element ve minerallerin düzeyleri, genç popülasyona oranla farklılıklar sergilemektedir. Bu değişimlerin sebeplerini incelediğimizde farklı etki mekanizmaları öne çıkmaktadır. Zamanla gelişen bazı ek komorbiditelerin (kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, enfeksiyonlar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları) eser element ve minerallerin miktarlarında değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Hastalarda ek komorbiditeler sebebiyle bazı ilaçlar ve özellikle proton pompa inhibitörlerinin kullanımı diğer popülasyonlara göre fazladır. Yaşlı popülasyonda mide asidinin üretimi, genç bireylere kıyasla azalmış bir seviyededir. Gastrointestinal sistemde meydana gelen gizli kan kayıpları vücutta bulunan demir miktarını olumsuz etkiler. Ülser, gastrit, polipler, anjiodisplazi ve tümörlerle ilgili olarak gelişen kanamalar geriatrik hastalarda daha sıktır. İştahsızlık, yutma güçlüğü, yalnız yaşama gibi sebepler beslenme yetersizliklerine yol açabilir. Hipertansiyon gibi sağlık sorunları sebebiyle iyotsuz tuz kullanımı ve amiodaron benzeri iyotlu ilaçların kullanılması iyot metabolizmasında değişikliklere yol açar (119). Hiperlipidemi için kullanılan bazı ilaçların plazmada bulunan selenyum miktarını azalttığına dair yayınlar mevcuttur.

İleri yaş ile birlikte bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalma eğilimi gösterir. Bu durumun en önemli gerekçesi D vitamini sentezinde ve D vitaminin aktif formu olan kalsitriol üretimindeki azalma olarak gösterilebilir. Geriatrik popülasyonda osteoporoz riskinin artışıdaki temel mekanizmalardan birisi de

kalsiyum miktarının azalmasıdır. Ek komorbiditelerin tedavi edilmesi amacıyla kortikosteroid kullanımı da vücuttaki kalsiyum miktarında azalmaya ve osteoporozda artışa neden olur. Osteoporoz nedeniyle gerçekleşen kemik mineral kaybı, beraberinde magnezyum eksikliğini de getirir. Vücutta bulunan magnezyumun yaklaşık yüzde 60 civarı kemiklerde depolanmaktadır (120). Vücutta ölçülen bakır, molibden ve manganez düzeylerindeki eksiklik ve fazlalıklar geriatric bireyler ile diğer yaş gruplarına arasında benzerlik gösterir. Bu eser elementlerin vücutta bulunan miktarlarının diğer eser elementlere göre yaşlanma sebebiyle daha az değişim gösterdiği saptanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA ETİK KURUL ONAYI

“Geriatrik Hastalarda Eser Element ve Minerallerin, Tiroid Fonksiyonu ve Nodül Varlığı ile Olan İlişkisi” isimli tez çalışmamız için tez konusu onayı alınması sonrasında, serum bakır ve serum selenyum tetkikleri için gerekli olan giderlerin İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından karşılanması talep edilmiştir. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından 31.05.2024 tarihli eğitim ve planlama kurulu kararı ile çalışmamız için gerekli olan bütçe talebimiz onaylanmıştır. Sonrasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 18.12.2024 tarihli 39-2024 karar no ile etik kurul onayı alınarak çalışmamıza başlanmıştır.

3.2 ÇALIŞMAYA KATILAN GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ VE ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve geriatri polikliniklerine 1 aralık 2024- 1 ocak 2025 tarihleri arasında başvuran hastalardan dahil olma ve dahil olmama kriterlerine uyan, bilinen tiroid bezi hastalığı olmayan, onam veren kadın ve erkek, toplam 223 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, girişimsel olmayan bir klinik çalışmadır.

Dahil Olma Kriterleri

- 60 yaş üzerinde olmak
- Çalışmaya katılmaya onam vermek
- Akut ve kronik karaciğer hastalığı olmamak
- İleri düzeyde renal yetersizliği olmamak (gfr düzeyinin 60ml/dk/1,73m2 üzerinde olması)
- Otoimmün hastalık tanısı olmamak

- Depo hastalığı öyküsü olmamak
- Vitamin ve mineral takviyesi almamak (D vitamini ve kalsiyum hariç)
- Son üç ay içinde kontrast madde almamış olmak
- Son bir ay içinde hastane başvurularında yapılan kan tetkiklerinde serum T3 hormon, serum T4 hormon, TSH, Anti-TPO, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, magnezyum ve çinko baktırmış olmak
- Son bir ay içinde tiroid USG yapılmış olmak

Dahil Olmama Kriterleri

- Hipertroidi ve hipotiroidi hastalıkları için ilaç kullanıyor olmak.
- Malignite tanısı olmak (solid organ veya hematolojik kanser)
- Malabsorbsiyon veya malnütrisyon tanısı olmak
- Tiroid hormon düzeylerini etkileyen ilaçlar kullanmak (Amiodarone, lityum, steroid, rifampisin)
- Daha önce tiroid bezi hastalığı için tedavi almış olmak

3.3 YÖNTEM VE ARAŞTIRMADA KULLANILAN PARAMETRELER

Çalışmamıza katılan gönüllülerin yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir. Poliklinik başvurusu sırasında demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, çinko, magnezyum, serum T3 hormon, serum T4 hormon, TSH, anti-TPO tetkikleri ve tiroid USG görüntülemesi son 1 ay içinde yapılmış olan gönüllülerden serum bakır ve serum selenyum düzeyleri istenmiştir. Tiroid nodül varlığının ve tiroid hormon düzeylerinin serum selenyum, demir, bakır, çinko, magnezyum düzeyleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

Gönüllülerden tiroid fonksiyon bozukluğu olan ve olmayanlar, tiroid nodülü olan ve olmayanların eser element ve mineral düzeyleri istatistiksel olarak

karşılaştırılmıştır. Örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power), niteliksel verileri analiz edilerek örneklem büyüklüğü hesaplama formülü ile hesaplandığında %5 hata payı, %90 güç ile standart etki büyüklüğü 0.44 olarak belirlenmiştir. Her bir gruba yaklaşık n=100 vaka alınması yeterli bulunmuştur. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçülmüştür. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizler SPSS 27.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Geriatri polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan, 115 tiroid nodülü olan (36 erkek, 79 kadın) hasta ile ve 108 tiroid nodülü olmayan (50erkek, 58 kadın) hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş aralığı tiroid nodülü bulunan grupta 66.9 ± 7.5 iken nodül bulunmayan hasta grubunda 67.8 ± 6.8 oldu. Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri tablo 9’da verilmiştir.

Tüm katılımcılardan 182 kişide en az bir kronik hastalık mevcut iken (diyabetes mellitus, hipertansiyon, erken evre böbrek yetersizliği, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) 41 hastada ek hastalık mevcut değildi. Ek hastalık dağılımı cinsiyetler arasında benzer oranlarda gözlemlendi. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olup, çalışma popülasyonundan 133 (%59,6) hastada mevcuttu. Katılımcıların ek hastalıkları tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Katılımcıların cinsiyet ve kronik hastalıklarına göre dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.	±ss/n-%
Yaş		60.0 - 97.0	66.0	67.3	± 7.2
Cinsiyet	Erkek			86	38.6%
	Kadın			137	61.4%
Kronik Hastalık	(-)			41	18.4%
	(+)			182	81.6%
Kronik Hastalıklar					
Diyabet				117	52.5%
Hipertansiyon				133	59.6%
Koroner Arter Hastalığı				57	25.6%
Kronik Renal Yetmezlik				44	19.7%
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı				13	5.8%
Serebrovasküler Hastalıklar				11	4.9%

Tiroid nodülü olan bireylerde %56.5 oranında multiple nodul, %43.5 oranında ise tek nodül saptadık. Tiroid nodüllerinin bulundukları lokasyonları

incelediğimizde görülme sıklığı sağ lobda, sol lob ve isthmusa oranla daha yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8. Tiroid nodüllerinin sayısı, dağılımı ve yerleşimi

Tiroid Nodülü	(-)	108	48.4%	
	(+)	115	51.6%	
Tiroid Nodül Sayısı	Tek	50	43.5%	
	Multiple	65	56.5%	
En Büyük Nodülçapı (mm)		2.0 - 40.0	10.0	12.3 ± 8.7
Tiroid Nodül Yeri				
Sağ Lob		84	73.0%	
Sol Lob		78	67.8%	
İstmus		5	4.3%	

Tablo 9. Katılımcıların laboratuvar verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.	$\pm$ ss/n-%
Albümin (g/l)	2.6 - 5.1	4.3	4.3	$\pm$ 0.3
Ferritin (μ g/l)	3.5 - 241.5	33.8	46.1	$\pm$ 41.1
Demir (μ g/dl)	20.7 - 594.0	73.9	79.6	$\pm$ 45.9
Total demir bağlama kapasitesi (μ g/dl)	164.2 - 3373.0	333.3	343.1	$\pm$ 210.1
Transferrin Satürasyonu (%)	5.9 - 73.6	22.9	24.2	$\pm$ 11.1
HGB (g/dl)	7.8 - 21.1	13.3	13.4	$\pm$ 1.6
Çinko (μ g/dl)	51.0 - 159.0	80.0	81.8	$\pm$ 14.0
Bakır (μ g/dl)	81.0 - 170.0	120.0	119.6	$\pm$ 15.7
Kalsiyum (mg/dl)	8.6 - 11.3	9.9	9.8	$\pm$ 0.5
Magnezyum (mg/dl)	1.5 - 2.4	2.0	2.0	$\pm$ 0.2
Selenyum (μ g/dl)	32.0 - 122.0	69.0	68.5	$\pm$ 14.4
TSH (μ lU/ml)	0.1 - 8.1	1.9	2.2	$\pm$ 1.3
T3 (pg/ml)	1.3 - 8.5	3.2	3.2	$\pm$ 0.5
T4 (ng/dl)	0.2 - 1.4	0.9	0.9	$\pm$ 0.2
Glukoz (mg/dl)	76.0 - 194.0	106.0	111.3	$\pm$ 19.4
HbA1C (%)	4.9 - 8.9	6.0	6.2	$\pm$ 0.8
Üre (mg/dl)	12.6 - 85.3	36.1	37.3	$\pm$ 10.3
Kreatinin (mg/dl)	0.5 - 1.9	0.9	0.9	$\pm$ 0.2
AST (u/l)	11.0 - 138.0	22.0	24.1	$\pm$ 11.2

ALT (u/l)	3.0	-	172.0	18.0	20.2 ± 14.1
HDL (mg/dl)	26.0	-	197.0	53.0	54.5 ± 15.3
LDL (mg/dl)	44.0	-	269.0	134.0	134.6 ± 44.5
Trigliserid (mg/dl)	41.0	-	1045.0	137.0	167.4 ± 113.6
D Vitamini (µg/dl)	5.6	-	92.5	21.9	25.0 ± 14.2
D Vitamini (µg/dl)	Düşük (30 altında)				164 73.5%
	Normal (30 üzeri)				59 26.5%
B12 Vitamini (ng/l)	55.0	-	784.0	208.0	255.5 ± 145.7

Tiroid nodülü olan grupta kadın hastaların oranı tiroid nodülü olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında kronik hastalık oranı, anti-TPO değeri (negatif veya pozitif) anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Tiroid nodülü olan ve olmayan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

		Tiroid Nodülü (-) (n:108)		Tiroid Nodülü (+) (n:115)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		67.8 ± 6.8	67.0	66.9 ± 7.5	64.0	0.197 ^m
Cinsiyet	Erkek	50	46.3%	36	31.3%	0.022 ^{X²}
	Kadın	58	53.7%	79	68.7%	
Kronik Hastalık	(-)	19	17.6%	22	19.1%	0.767 ^{X²}
	(+)	89	82.4%	93	80.9%	
Kronik Hastalıklar						
Diyabet		56	51.9%	61	53.0%	0.859 ^{X²}
Hipertansiyon		65	60.2%	68	59.1%	0.873 ^{X²}
Koroner Arter Hast.		31	28.7%	26	22.6%	0.297 ^{X²}
Kronik Renal Yetmezlik		17	15.7%	27	23.5%	0.147 ^{X²}
KOAH		7	6.5%	6	5.2%	0.687 ^{X²}
Serebrovasküler Hast.		6	5.6%	5	4.3%	0.677 ^{X²}
Anti-TPO (IU/ml)		27.6 ± 115.2	0.4	15.5 ± 84.8	0.4	0.997 ^m
Anti-TPO	Negatif	94	87.0%	103	89.6%	0.557 ^{X²}
	Pozitif	14	13.0%	12	10.4%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında albümin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Tiroid nodülü olan ve olmayan grupların laboratuvar verileri

	Tiroid Nodülü (-) (n:108)		Tiroid Nodülü (+) (n:115)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Albümin (g/l)	4.3 ± 0.3	4.3	4.3 ± 0.3	4.3	0.349 ^m
Ferritin (µg/l)	44.9 ± 37.5	35.3	47.3 ± 44.4	31.8	0.930 ^m
Demir (µg/dl)	78.5 ± 27.0	74.1	80.7 ± 58.4	71.8	0.391 ^m
DBKS (µg/dl)	329.4 ± 48.7	332.4	355.9 ± 288.7	333.3	0.784 ^m
Transferrin Saturasyonu (%)	24.5 ± 9.9	23.1	23.9 ± 12.1	22.7	0.393 ^m
HGB (g/dl)	13.6 ± 1.6	13.6	13.2 ± 1.7	13.0	0.059 ^m

^m Mann-whitney u test

Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

Tablo.12. Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında eser elementler ve mikronutrientlerin karşılaştırılması

	Tiroid Nodülü (-) (n:108)		Tiroid Nodülü (+) (n:115)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Çinko (µg/dl)	83.0 ± 14.3	81.5	80.7 ± 13.6	80.0	0.252 ^m
Bakır (µg/dl)	118.4 ± 15.3	118.5	120.7 ± 16.0	120.0	0.267 ^t
Kalsiyum (mg/dl)	9.8 ± 0.5	9.8	9.9 ± 0.5	9.9	0.114 ^m
Magnezyum (mg/dl)	1.95 ± 0.19	2.00	2.00 ± 0.17	2.00	0.136 ^m
Selenyum (µg/dl)	68.2 ± 14.1	69.0	68.8 ± 14.7	69.0	0.868 ^m
TSH (µIU/ml)	2.17 ± 1.25	1.90	2.13 ± 1.42	1.80	0.601 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Çalışmamızda tek ve multiple tiroid nodül varlığı bulunan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada yaş, cinsiyet dağılımı, kronik hastalık varlığı, anti-TPO değeri ve pozitifliği anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 13):

Multiple tiroid nodülü saptanan grupta bilateral lobda nodül saptanma oranı anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 13). Tek tiroid lobunda saptanan multiple nodül sıklığı ise daha az orandaydı (Tablo 13). Tek ve multiple tiroid nodülü saptanan gruplar arasında istmus nodül yerleşimi açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Tek ve multiple tiroid nodul varlığı saptanan hasta gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması

		Tek Tiroid Nodül varlığı (n:50)		Multiple Tiroid Nodül varlığı (n:65)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		67.0 ± 6.6	65.5	66.8 ± 8.2	64.0	0.366 ^m
Cinsiyet	Erkek	14	28.0%	22	33.8%	0.503 ^{X²}
	Kadın	36	72.0%	43	66.2%	
Kronik Hastalık	(-)	10	20.0%	12	18.5%	0.835 ^{X²}
	(+)	40	80.0%	53	81.5%	
Kronik Hastalıklar						
Diyabetes Mellitus		24	48.0%	37	56.9%	0.342 ^{X²}
Hipertansiyon		29	58.0%	39	60.0%	0.829 ^{X²}
Koroner Arter Hastalık		13	26.0%	13	20.0%	0.446 ^{X²}
Kronik Renal Yetmezlik		11	22.0%	16	24.6%	0.743 ^{X²}
KOAİ		2	4.0%	4	6.2%	0.607 ^{X²}
Serebrovasküler Hastalık		3	6.0%	2	3.1%	0.446 ^{X²}
Anti-TPO (IU/ml)		7.9 ± 29.4	0.6	21.4 ± 109.9	0.4	0.319 ^m
Anti-TPO Negatif		46	92.0%	57	87.7%	0.454 ^{X²}

	Pozitif	4	8.0%	8	12.3%	
Tiroid Nodül Sayısı	Tek	50	100.0%	0	0.0%	0.000 ^{X²}
	Multiple	0	0.0%	65	100.0%	
En Büyük Nodül		8.9 ± 6.7	7.0	15.0 ± 9.1	13.0	0.000 ^m
Tiroid Nodül Yeri						
Sağ Lob		30	60.0%	54	83.1%	0.006 ^{X²}
Sol Lob		18	36.0%	60	92.3%	0.000 ^{X²}
İstmus		1	2.0%	4	6.2%	0.279 ^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Tek ve multiple tiroid nodülü saptanan gruplar arasında albümin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, hemoglobin değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 14).

Tablo 14. Tek ve multiple tiroid nodul varlığı saptanan hasta gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Tek Tiroid Nodülü (n:50)		Multiple Tiroid Nodülü (n:65)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Albümin (g/l)	4.3 ± 0.2	4.3	4.2 ± 0.3	4.3	0.479 ^m
Ferritin (µg/l)	53.0 ± 50.8	36.4	43.0 ± 38.6	30.7	0.511 ^m
Demir (µg/l)	74.9 ± 34.6	65.0	85.1 ± 71.5	77.3	0.526 ^m
DBKS (µg/l)	328.6 ± 58.3	331.5	376.9 ± 380.6	333.9	0.971 ^m
Transferrin Satürasyonu (%)	24.1 ± 13.5	22.7	23.6 ± 10.9	22.7	0.839 ^m
Hemoglobin (g/dl)	13.0 ± 1.6	12.7	13.3 ± 1.7	13.4	0.152 ^m

^m Mann-whitney u test

Tek ve multiple tiroid nodülü olan gruplar arasında çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum selenyum değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 15).

Tablo 15. Tek ve multiple tiroid nodul varlığı saptanan hasta grupları arasında eser elementlerin karşılaştırılması

	Tek Tiroid Nodülü (n:50)		Multiple Tiroid Nodülü (n:65)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Çinko (µg/l)	79.8 ± 11.1	82.0	81.5 ± 15.3	80.0	0.810 ^m
Bakır (µg/l)	122.4 ± 15.9	122.0	119.4 ± 16.1	118.0	0.335 ^t
Kalsiyum (mg/dl)	9.9 ± 0.5	10.1	9.8 ± 0.5	9.9	0.073 ^m
Magnezyum (mg/dl)	1.98 ± 0.17	2.00	2.01 ± 0.18	2.00	0.505 ^m
Selenyum (µg/l)	67.6 ± 14.1	66.5	69.8 ± 15.2	70.0	0.433 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

En büyük nodül ile yaş arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. En büyük nodül ile albümin değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 16). En büyük nodul ile ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 16). En büyük nodul ile TSH değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. En büyük nodul ile T3, T4, anti-TPO değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Nodül büyüklüğü 1 cm veya üzeri olan hastaların verilerinin korelasyonu

	1cm üstü nodül varlığı olan hastaların	
	r	p
Yaş	0.026	0.782
Albümin (g/l)	-0.186	0.047
Ferritin (µg/l)	0.017	0.856
Demir (µg/l)	-0.068	0.469
DBKS (µg/l)	-0.029	0.759

Transferrin Satürasyonu (%)	-0.078	0.405
HGB (g/dl)	0.114	0.224
Çinko (µg/l)	-0.010	0.918
Bakır (µg/l)	-0.038	0.688
Kalsiyum (mg/dl)	-0.009	0.920
Magnezyum (mg/dl)	-0.010	0.919
Selenyum (µg/l)	-0.051	0.590
TSH (µIU/ml)	-0.301	0.001
T3 (pg/ml)	-0.072	0.447
T4 (ng/dl)	0.072	0.446
Anti-TPO (IU/ml)	-0.158	0.091
Glukoz (mg/dl)	-0.073	0.441
HGA1C (%)	-0.041	0.663
Üre (mg/dl)	-0.053	0.573
Kreatinin (mg/dl)	-0.121	0.197
AST (u/l)	0.052	0.580
ALT (u/l)	0.117	0.215
HDL (mg/dl)	0.160	0.087
LDL (mg/dl)	0.045	0.634
Trigliserid (mg/dl)	-0.065	0.493
D Vitamini (µg/dl)	0.038	0.689
B12 Vitamini (ng/l)	0.082	0.386

Spearman Korelasyon

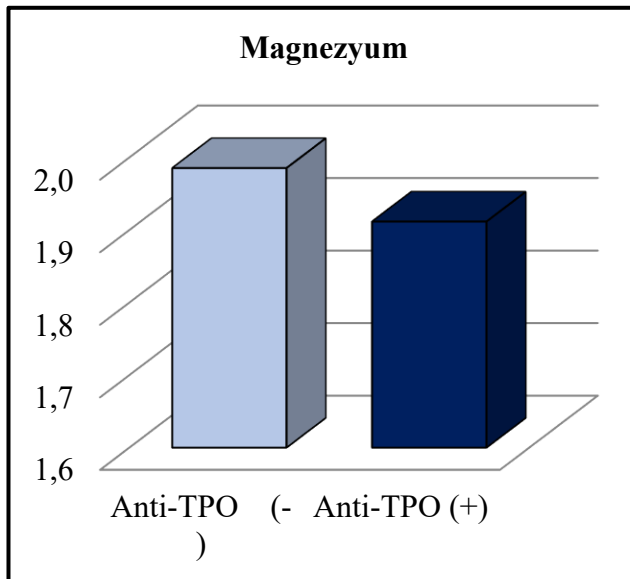
Çalışmamızda anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında gönüllerin yaşı anlamlı ($p>0,5$) farklılık göstermemiştir. Anti-TPO pozitif olan grupta kadın hastaların oranı anti-TPO negatif olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 17). Anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, selenyum değerleri anlamlı ($p>0,5$) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 17). Anti-TPO pozitif olan grupta magnezyum anti-TPO negatif olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktür (Tablo 17).

Tablo 17. Anti-TPO negatif ve pozitif olan hasta grupları arasında farklı parametrelerin karşılaştırılması

		Anti-TPO (-) (n.197)		Anti-TPO (+) (n.26)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		67.4 ± 7.4	65.0	67.0 ± 5.7	68.0	0.912 ^m
Cinsiyet	Erkek	82	41.6%	4	15.4%	0.010 ^{X²}
	Kadın	115	58.4%	22	84.6%	
Ferritin (µg/l)		47.0 ± 42.0	35.1	39.6 ± 33.7	30.0	0.348 ^m
Demir (µg/l)		79.7 ± 47.6	73.9	78.9 ± 30.0	82.1	0.640 ^m
DBKS (µg/l)		343.2 ± 223.2	330.5	342.4 ± 32.7	346.1	0.147 ^m
Transferrin Satürasyonu (%)		24.3 ± 11.4	22.8	23.2 ± 8.6	24.0	0.874 ^m
HGB (g/dl)		13.4 ± 1.7	13.3	13.2 ± 1.4	13.3	0.487 ^m
Çinko (µg/l)		81.8 ± 13.4	81.0	81.8 ± 18.1	77.5	0.223 ^m
Bakır (µg/l)		119.1 ± 15.8	118.0	123.0 ± 14.3	123.0	0.220 ^m
Kalsiyum (mg/dl)		9.8 ± 0.5	9.9	9.8 ± 0.5	9.8	0.956 ^m
Magnezyum (mg/dl)		2.0 ± 0.2	2.0	1.9 ± 0.1	1.9	0.023 ^m
Selenyum (µg/l)		68.8 ± 14.7	69.0	66.9 ± 11.8	71.0	0.813 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Grafik 1. Magnezyum düzeyleri ve anti-TPO değerleri arasındaki ilişki



TSH değeri ile yaş, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. TSH değeri ile demir ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 18). Serbest T3 değeri ile yaş arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 18). Serbest T3 hormon değeri ile demir, transferrin satürasyonu, hemoglobin, çinko, kalsiyum, selenyum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 18). T3 hormon değeri ile ferritin, demir bağlama kapasitesi, bakır, magnezyum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 18). T4 değeri ile yaş, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 18).

Tablo 18. TSH, T4, T3 ve anti-TPO düzeylerinin farklı parametrelerle karşılaştırılması

		TSH	T3	T4	Anti-TPO
Yaş	r	-0.033	-0.229	0.099	-0.105
	p	0.624	0.001	0.141	0.117
Ferritin (µg/l)	r	-0.097	0.076	0.005	0.028
	p	0.149	0.258	0.943	0.673
Demir (µg/l)	r	-0.158	0.163	-0.092	0.086
	p	0.018	0.015	0.170	0.202
DBKS (µg/l)	r	-0.004	0.026	-0.061	0.056
	p	0.957	0.697	0.364	0.405
Transferrin Satürasyonu (%)	r	-0.119	0.141	-0.080	0.076
	p	0.076	0.036	0.233	0.259
HGB (g/dl)	r	-0.144	0.345	-0.056	0.066
	p	0.032	0.000	0.402	0.324
Çinko (µg/l)	r	-0.045	0.154	0.011	0.032
	p	0.500	0.022	0.867	0.634
Bakır (µg/l)	r	0.096	-0.056	0.098	0.074
	p	0.153	0.403	0.144	0.273
Kalsiyum (mg/dl)	r	-0.047	0.154	-0.032	0.017
	p	0.488	0.021	0.639	0.805
Magnezyum (mg/dl)	r	-0.071	0.065	-0.021	-0.073
	p	0.288	0.331	0.760	0.277
Selenyum, (µg/l)	r	0.035	0.151	0.028	-0.032
	p	0.604	0.025	0.682	0.634

Spearman Korelasyon

5. TARTIŞMA

Geriatrik yaş grubunda tiroid nodül varlığı, tiroid hormon değerleri (T3, T4 ve TSH), tiroid bezi kaynaklı otoantikörlerin varlık ve düzeylerinin (anti- TPO) serum mikronutrientleri (selenyum, magnezyum, kalsiyum, bakır, çinko) ile olan ilişkisini bu çalışmamızda araştırdık. Çalışmamızda eser element ve minerallerin serumdaki düzeyleri ile hem tek nodul hem de multiple nodül varlığı arasında ilişki değerlendirilmiştir.

Tiroid bezi olağan işlevlerini sürdürebilmek için birçok eser elemente ihtiyaç duymaktadır. Tiroid hormon metabolizmasının serum çinko, demir, vitamin A ve selenyum gibi element ve minerallerin düzeylerinden etkilendiği bilinmektedir (121). Serum eser element düzeyleri ile tiroid nodülleri arasındaki ilişkiye odaklanan araştırmalar seyrek ve önceki çalışmalar çoğunlukla vaka-kontrol veya hastane temelli çalışmalara dayanmaktadır. Yapılan araştırmalar sağlıklı bireylerde eser element serum düzeyleri ile tiroid nodül gelişimi arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyamamaktadır (108). Element ve mineraller fazlalık ve eksiklik durumlarında tiroid bezi hastalıklarının artışına neden olabilirler. Hipertiroidi, hipotiroidi, otoimmün tiroid hastalıkları (graves hastalığı hashimoto tiroiditi vb.) ve tiroid bezi nodülleri ile ilişkileri literatürde bulunan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Tiroid hormonlarının metabolizmasında ve oksidatif strese karşı mücadelede önemli bir rol oynayan selenyum T4 hormonunun T3 hormonuna dönüşümü sırasında iyotla etkileşime girmektedir (121). Çalışmamızda serum selenyum düzeyi ile serum T3 hormon düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.151$, $p=0.025$). Selenyum konsantrasyonunun vücutta en fazla saptandığı organ tiroid bezidir (86). Selenyumun selenoprotein şeklinde proteinlere bağlı olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (122). Serum selenyum seviyesi ve tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunsa da, tiroid nodül gelişimi ile serum selenyum düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı kalmıştır. Literatürde serum selenyum düzeyi ve tiroid bezi arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda selenyum replasmanının tiroid gland boyutunda azalmaya yol açtığı görülmüştür (123). Derumeaux ve arkadaşlarının yaptıkları incelemede de serum selenyum düzeyi düşük olan bireylerde ya da düşük selenyum içerikli diyet ile

beslenen bölgelerde yaşayan hastalarda tirod gland volümünde artış ve nodül gelişim sıklığında artış gözlemlenmiştir (124). Kucharzewski ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada tiroid malignitesine sahip kadınların serum selenyum düzeyi, hastalığa sahip olmayan gruba oranla daha düşük saptandı (125). Tiroid malignitesi saptanan hastaların yapılan takiplerinde, serum selenyum düzeyi daha düşük seyredem bireylerde hastalığın daha agresif seyrettiği bildirilmiştir (126,127). Rasmussen ve ekibinin kesitsel çalışmasında ise düşük serum selenyum konsantrasyonları artmış tiroid volüm ve nodul varlığı ile ilişkilendirilmiştir (128). Ancak serum selenyum düzeylerinin coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermesi, beslenme ile ilişkisi daha fazla ve geniş popülasyonları içeren çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anna ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde selenyum eksikliğinin tiroid dokusunda oksidatif DNA hasarına yol açarak benign veya malign nodül gelişme riskini artırabileceğini ifade etmişlerdir (129). Çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında serum selenyum düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum tek ve multiple nodül olan gruplarda benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Serum selenyum düzeylerindeki artışa bağlı olarak tiroid bezi ilişkili otoimmün antikor düzeylerinde de azalma saptanmıştır (123). Ventura ve ekibinin yaptıkları bir araştırmada otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda serum selenyum seviyelerinin daha düşük saptandığı ve selenyum replasman tedavisi sonrasında otoimmünitede azalma geliştiği belirtilmiştir (130). Çalışmamızda anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında selenyum değerleri anlamlı ($p>0,5$) olarak farklılık göstermemiştir.

Serum bakır düzeyi ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki net değildir. Bakır hem antioksidan hem de oksidan olarak hareket edebilir ve sitokrom C dahil olmak üzere çok sayıda enzimin kofaktörü olarak işlev görür. Literatürde tiroid malignitesine sahip hastaların sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla daha yüksek serum bakır seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (111). Çernobil felaketinden kaynaklanan radyoaktif maruziyet sonrası bireylerden alınan tiroid bezi dokularında bakır düzeylerinin, radyoaktif maruziyeti bulunmayan kontrol hastalarına kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir. Theophanides ve arkadaşlarının yaptıkları araştırma serum bakır düzeylerindeki yüksekliklerin tümör hücrelerinde anjiyogenezi

başlattığını saptamıştır (104). Nodüller guatr hastalığı bulunan bireylerde diffüz guatr hastalığı bulunan bireylere oranla daha yüksek serum bakır konsantrasyonları tespit edilmiştir (132, 133). Kosova ve arkadaşları malign tiroid nodülü bulunan hastalarda serum bakır düzeylerinin arttığını, benign tiroid nodülü vakalarında ise azaldığını saptamışlardır (134). Ancak bakır ve tiroid nodülleri arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir. Serum bakır düzeyi yüksekliğinin tiroid nodul gelişimini arttırdığı düşünülmektedir ve bu duruma sebep olarak hücrel proliferasyonda rol oynayan mitojenle aktive edilmiş protein kinaz sinyal yolunun bakır tarafından uyarılabilmesi gösterilmiştir (135). Çalışmamızda tiroid nodülü bulunan veya bulunmayan hastalarda serum bakır düzeyi açısından anlamlı bir ($p>0.05$) farklılık saptanmamıştır. Tek veya multiple nodülü olan hastalar arasında da anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bir vaka kontrol çalışması, hafif iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşayan bireylerde düşük serum demir, magnezyum, çinko, selenyum düzeylerinin eş zamanlı olarak görülmesinin noduler guatr görülme sıklığını artırdığını ortaya çıkarmıştır (136).

Serum bakır düzeyi tiroid bezi hücrelerinde, reaktif oksijen metabolitlerinin artışı aracılığı ile tiroid hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilir. Araştırmalar yüksek bakır seviyelerini hipotiroidi ile ilişkilendirmiştir (125). Düşük bakır düzeylerinin ise hipertiroidi ile ilişkili olduğu görülmüştür (133). Elif ve arkadaşlarının 2021 yılında Yozgat Bozok Üniversitesi endokrinoloji kliniğinde yaptıkları araştırmada, 98 hashimato tiroiditi hastası ve 83 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada serum bakır düzeyleri ve tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Lui ve arkadaşlarının çalışması ise yüksek serum bakır düzeylerinin tiroid otoantikörlerinin sentezini arttırdığını göstermiştir (102). Kim ve arkadaşlarının çalışması ise yüksek serum bakır düzeyleri ile tiroid otoantikörleri arasında ilişki kuramamıştır (103). Çalışmamızda tiroid hormon değerleri ve anti-TPO negatif, pozitif saptanan gruplar arasında bakır değerleri anlamlı ($p>0.005$) olarak farklılık göstermemiştir.

Magnezyumun da tiroid metabolizmasındaki rolü hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Magnezyumun, tiroksinin alıcı hücreler üzerindeki etkisini antagonize edebildiği bildirilmiştir (137). Bazı araştırmalar uzun süreli magnezyum

takviyesinin, tiroid hastalığı bulunan hastalarda tiroid morfolojisini normalleştirebileceği gösterilmiştir (138). Bir meta-analiz, tiroid malignitesi saptanan bireylerde sağlıklı bireylere oranla daha düşük serum magnezyum seviyeleri ölçüldüğünü bildirmiştir (111). Durlach ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tiroid malignitesi bulunan hastaların sağlıklı bireylere oranla daha düşük serum magnezyum düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (112). Magnezyum nükleik asitlerin yapısı, DNA replikasyonu ve onarımında da etkisi bulunan bir eser elementtir. Anastassopoulou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada magnezyum eksikliği durumunda DNA mutasyonlarının artışı sonucunda tiroid nodül gelişiminde de artış gözlemlendiği bildirilmiştir (110). Anastassopoulou ve arkadaşları magnezyum eksikliği durumunda oluşan tiroid nodüllerinin malign olma oranlarının da artış gösterdiğini saptanmışlardır (110). Çalışmamızda serum magnezyum düzeyi tiroid nodülü bulunan grupta 2.00 ± 0.17 , tiroid nodülü olmayan grupta ise 1.95 ± 0.19 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında magnezyum değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Magnezyumun tiroid bezi dokusunda iyodun kullanılabilmesi ve inaktif tiroksin hormonunun aktif triiyodotironin hormonuna dönüşebilmesi için gerekli olduğu Digiesi ve ekibinin yaptıkları çalışmada belirtilmiştir (131). Kravchenko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodüler guatr hastalığına sahip hastalarda kontrol grubuna kıyasla medyan magnezyum düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (136). Çalışmamızda anti-TPO pozitifliği saptanan bireylerde magnezyum düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p = 0.023$) tespit edilmiştir. Deneysel olarak diyetle alınan yetersiz magnezyum düzeyinin sıçanlar üzerindeki etkisi incelenmiş, serum magnezyum eksikliği sonucunda sıçanlarda tiroid bez hacmi artmış ve toplam T4 hormon seviyesi azalmıştır. Ancak T3 hormon düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Araştırmalar bize yüksek magnezyum düzeyine sahip bireylerde tiroid bezinde hormon sentez aktivitesinin artabileceğini göstermiştir (137). Düşük magnezyum düzeylerinin ise tiroksin hormon düzeylerinin azalmasına ve tiroid bez hacminin artışına yol açtığı bildirilmiştir (139). Ancak çalışmamızda TSH, T4 ve T3 hormon düzeyleri ile magnezyum değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Semih ve arkadaşlarının Cemil Taşçıoğlu Hastanesi'nde 2021

yılında yaş ortalaması 43,3 olan 2704 hasta üzerinde yapıkları bir araştırmada, magnezyum ile TSH arasında korelasyon saptanmaz iken, T4 hormon düzeyi ve magnezyum arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf korelasyon saptanmıştır. Bu veriler magnezyumun tiroid fonksiyonu ile olan ilişkisini desteklemektedir. Fakat daha büyük popölasyonları içeren çalışmaların gerekliliği inkar edilemez durumdadır.

Çalışmamızda tiroid nodölüne sahip olan hasta grubunda serum demir düzeyi 47.3 ± 44.4 , nodöl saptanmayan grupta ise bu değeri 44.9 ± 37.5 olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde plazma demir düzeylerindeki artışın tiroid nodöl gelişimini artırdığı ve malignitelere yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yüksek serum demir seviyelerinin proteinlerde ve DNA'da hücrel hasarlara yol açarak mutasyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Shi ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma tiroid malignite gelişimi ve demir metabolizması arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (140). Ancak bu araştırma, serum demir seviyesindeki artışın nodöl gelişimine nasıl sebep olduğu açıklanamamıştır (140). Çalışmamızda tiroid nodölü olan ve olmayan gruplar arasında ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin değerleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gösterilemedi.

Demirin tiroid bezi ve tiroid hormon düzeyleri üzerine olan etkisi tiroid peroksidaz enzimi üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır (97). Zimmermann ve ekibinin yaptığı araştırmada anemiden bağımsız olarak diyetle demir alımının yetersiz olması durumunda plazmadaki serum T3 ve T4 hormon seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (141). Serum TSH seviyelerinde ise artış görölmüştür (141). Wopereis ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırma, hemoglobin seviyelerindeki azalma ile hipotiroidi ve tirotoksikoz tablosu arasındaki ilişkiyi göstermiştir (98). Bazı çalışmalar düşük serum demir seviyelerine sahip ve hipotiroidi tespit edilen hastalarda T4 replasman tedavisi sonrası hemoglobin düzeyinin de arttığını göstermiştir. Çalışmamızda T4 değeri ile ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin değerleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. TSH hormon değeri ile serum demir ve hemoglobin değerleri

arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlemlenirken, hemogloblin düzeyi ile serum T3 düzeyi arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.345$, $p<0.001$).

Serum demir düzeyleri tiroid bezinin otoimmün süreçlerini de etkileyebilir. Muckenthaler ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma, hashimoto tiroiditi ve subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha fazla demir eksikliği gözlenmiştir (142). Zhang ve arkadaşlarının kadın gönüllüler üzerinde yaptıkları bir çalışma ise serum demir eksikliğini anti-TPO pozitifliği ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu belirlemiştir (143). Ancak çalışmamızda anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemogloblin düzeyleri arasında anlamlı ($p>0,5$) olarak farklılık gösterilemedi.

Çinko, tiroid hormon sentezi (T3, T4) ve metabolizması için esansiyel bir eser elementtir. Tiroid peroksidaz ve deiyodinaz enzimleri gibi tiroid hormon üretiminde görev alan enzimlerin yapısında görevlidir ve hormonal aktivitelerin devamı için çinko gereklidir. Serum çinko seviyeleri ile tiroid hormon seviyeleri ve tiroid nodül gelişimi arasında ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Błazewicz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çinko eksikliği, hipotiroidizm ile ilişkilendirilmiştir (105). Betsy ve ekibinin yaptıkları bir çalışma düşük çinko düzeylerinin saptandığı grupta hipotiroidiye eğilim olduğunu belirtmektedir (106). Ravaglia ve arkadaşlarının geriatric hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada çinko ve serum T3 hormon düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (144). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise T4 hormonun T3 hormona dönüşümünün yaşı ilerlemesi ile birlikte azalmakta olduğu ve bu durumun serum çinko düzeyi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (145). Geriatric hastalarla yaptığımız çalışmamızda serum T3 hormon düzeyi ile çinko arasında anlamlı ($p>0.05$) pozitif korelasyon gözlenirken, serum TSH ve serum T4 hormon değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında çinko düzeyleri arasında da anlamlı ($p>0,5$) olarak farklılık gösterilememiştir.

Düşük çinko düzeylerinin tiroid bezinin yapısal hücrelerinde ciddi değişikliklere ve apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (146). Kudabayeva ve arkadaşlarının çocuklar üzerinde yaptıkları ve saç çinko düzeylerinin incelendiği

çalışmada çinko ve selenyum eksikliğinde tiroid bez boyutlarında artış gösterilmiştir (147). Serum çinko seviyelerinin karşılaştırıldığı başka bir araştırma guatr hastalığına sahip bireylerde serum çinko düzeylerinin diğer katılımcılara oranla daha düşük olduğunu saptamıştır (105). Zeng ve arkadaşları ise tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan gruplar arasında serum çinko düzeylerini incelemiş ancak anlamlı farklılık saptayamamışlardır (135). Çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında çinko değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda tek ve multiple tiroid nodülü bulunan gruplar arasında albümin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyon, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum ve selenyum değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda nodül büyüklüğü ile albümin değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Literatürde serum albümin düzeyi ve tiroid nodül büyüklüğü arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli düzeyde araştırma bulunmamaktadır. Düşük albümin düzeylerinin metabolizmayı etkileyerek dolaylı yollardan hem benign hem de malign tiroid nodül gelişimi üzerine etkilileri olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle tiroid malignitelerinin takibinde albüminin önemli bir prediktif gösterge olarak rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak serum albümin düzeyleri ve nodül büyüklüğü arasındaki ilişkinin net olarak ortaya çıkartılabilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tez çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kesitsel bir çalışma olması sebebiyle eser element ve minerallerin serum düzeyleri ile tiroid nodül gelişimi arasında nedensellik ilişkisi kurulamaz. Mikronutrientlerin coğrafi olarak farklılıklar göstermesi ve beslenme alışkanlıklarıyla doğrudan korelasyonu bulunması, sonuçların popülasyona özgü yorumlanmasını zorunlu kılmaktadır. Elde edilen bulguların genellenebilirliğini artırmak amacıyla, daha geniş popülasyonları kapsayan ileri düzey araştırmaların yapılması gerekmektedir. Araştırmaların çok merkezli olarak yürütülmesi bulguların doğruluğunu güçlendirecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Geriatri polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan 115 tiroid nodülü olan (36 erkek, 79 kadın) hasta ile ve 108 tiroid nodülü olmayan (50erkek, 58 kadın) hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda geriatrik yaş grubunda tiroid nodül varlığı, tiroid hormon değerleri (T3, T4 ve TSH), tiroid bezi kaynaklı otoantikörlerin varlık ve düzeylerinin (anti- TPO) serum mikronutrientleri (selenyum, magnezyum, kalsiyum, bakır, çinko) ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda eser element ve minerallerin serumdaki düzeyleri ile hem tek nodul hem de multiple nodül varlığı arasında ilişkiyi değerlendirdik.

- Çalışmaya katılan hastaların yaş aralığı tiroid nodülü bulunan grupta 66.9 ± 7.5 iken nodül bulunmayan hasta grubunda 67.8 ± 6.8 oldu.
- Tüm katılımcılardan 182 (%81.6) kişide en az bir kronik hastalık mevcut iken (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik renal yetersizlik, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) 41 (%18.4) hastada ek hastalık mevcut değildi.
- Ek hastalık dağılımı cinsiyetler arasında benzer oranlarda gözlemlendi.
- En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olup, çalışma popülasyonundan 133 (%59,6) hastada mevcuttu.
- Tiroid nodülü olan bireylerden %56.5 oranında multiple nodul, %43.5 oranında ise tek nodül saptadık.
- Tiroid nodüllerinin bulundukları lokasyonları incelediğimizde görülme oranı sağ lobda, sol lob ve isthmusa oranla daha yüksekti
- Tiroid nodülü olan grupta kadın hastaların oranı tiroid nodülü olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında kronik hastalık oranı, anti-TPO değeri (negatif veya pozitif) anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.
- Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında albümin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

- Tiroid nodülü olan ve olmayan gruplar arasında çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.
- Çalışmamızda tek ve multiple tiroid nodül varlığı bulunan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada yaş, cinsiyet dağılımı, kronik hastalık varlığı, anti-TPO değeri ve pozitifliği anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.
- Multiple tiroid nodülü saptanan grupta bilateral lobda saptanan nodül oranı anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Tek tiroid lobunda saptanan multiple nodül sıklığı ise daha az orandaydı.
- Tek ve multiple tiroid nodülü saptanan gruplar arasında isthmus nodül yerleşimi açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.
- Tek ve multiple tiroid nodülü saptanan gruplar arasında albümin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi.
- Tek ve multiple tiroid nodülü olan gruplar arasında çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum selenyum değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.
- En büyük nodül ile yaş arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.
- En büyük nodül ile albümin değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.
- En büyük nodul ile ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.
- En büyük nodul ile TSH değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. En büyük nodul ile T3, T4, anti-TPO değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.
- Çalışmamızda anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında gönüllerin yaşı anlamlı ($p>0.5$) farklılık göstermemiştir.
- Anti-TPO pozitif olan grupta kadın hastaların oranı anti-TPO negatif olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksektir.
- Anti-TPO negatif ve pozitif olan gruplar arasında ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, selenyum değerleri anlamlı ($p>0.5$) olarak farklılık göstermemiştir.

- Anti-TPO pozitif olan grupta magnezyum anti-TPO negatif olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktür.
- TSH değeri ile yaş, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.
- TSH değeri ile demir ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.
- Serbest T3 değeri ile yaş arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.
- Serbest T3 hormon değeri ile demir, transferrin saturasyonu, hemoglobin, çinko, kalsiyum, selenyum değerleri arasında anlamlı ($p>0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.
- T3 hormon değeri ile ferritin, demir bağlama kapasitesi, bakır, magnezyum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.
- T4 değeri ile yaş, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin, çinko, bakır, kalsiyum, magnezyum, selenyum değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.
- Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması sebebiyle eser element ve minerallerin serum düzeyleri ile tiroid nodül gelişimi arasında nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Eser element ve minerallerin coğrafi olarak farklılıklar göstermesi sonuçların popülasyona özgü yorumlanmasını gerektirmektedir.
- Konuyla ilgili yapılacak ileri düzey araştırmalar literatürün güçlenmesine yarar sağlayacaktır. Yapılacak çalışmaların daha geniş popülasyonları kapsayan, çok merkezli araştırmalar olması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Hoyes A, Kershaw D. Anatomy and development of the thyroid gland. Ear, Nose & Throat Journal [Internet]. 1985;(64):318–33.
- 2.Inderbirg Singh (2011) Textbook of Human Histology,11th edition. New Delhi, Jitendar P Vij:326
- 3.Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. (1994) Maternal and Fetal Thyroid Function, N Engl J Med. 1994;331:1072-8.
- 4.Felig P, Frohman LA. Endocrinology and Metabolism. Fourth edition, McGraw-Hill Companies, 2001;89-92
- 5.General Hospital, Boston 02114 Stockigt Jr, Md, 2001; Free Thyroid Hormone Measurement; Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 30:265.
- 6.Freake HC, Oppenheimer JH. Therogenesis and thyroid functions. Annu Rev Nutr. 1995;15:263-91.
- 7.Boersma B, Wit J. Catch-up Growth. Endocr Rev. 1997;18:646-61.
- 8.Williams GR, Robson H, Shalet SM. Thyroid hormone actions on cartilage and bone: interactions with other hormones at the epiphyseal plate and effect on linear growth, J Endocrinol 1998;157:391-403.
- 9.Cooke PS, Holsberger DR, Witorsch RJ, Sylvester PW, Meredith JM, Treinen KA, Chapin RE. Thyroid hormones, glucocorticoids and prolactin at the nexus of physiology, reproduction and toxicology, Toxicol Appl Pharmacol 2004;194:309-35.
10. Hatsuta M, Abe K, Tamura K, Ryuno T, Watanabe G, Taya K, Kogo H. Effects of hypothyroidism on the estrous cycle and reproductive hormones in mature female rats. Eur J Pharmacol. 2004;486:343-8.
- 11.Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in oldage. JAMA 2004; 292: 2591-2599.
- 12.Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. J Clin Endocrinol Metab. 1989;69(3):684. Department of Medicine, Massachusetts
- 13.Wong TK, Pekary AE, Hoo GS, Bradley ME, Hershman JM. Comparison of methods for measuring free thyroxine in nonthyroidal illness. Clin Chem.

- 1992;38(5):720. Endocrinology and Metabolism Section, West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center, CA 90073
- 14.Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2247-55.
- 15.Luigi bartanella, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al (2016). The 2016 European Thyroid Association/European group on Graves Orbitopathy guideline for Graves Orbitopathy *Eur Thyroid J.* 5:9-26.60.
- 16.Hoang JK, Sosa JA, Nguyen XV, Galvin PL, Oldan JD. Imaging Thyroid Disease Updates, Imaging Approach and Management Pearls. *Radiol Clin N Am* 2015;53(1):145-161.
- 17.Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:51.
- 18.Shambaugh GE 3rd, Quinn JL, Oyasu R, Freinkel N. Disparate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate Tc 99m and radioactive iodine. *JAMA* 1974; 228:866
- 19.Bomeli, S.R., S.O. LeBeau, and R.L. Ferris, Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngologic clinics of North America*, 2010. 43(2): p. 229-238.
20. Thiruvengadam, S., & Luthra, P. (2021). Thyroid disorders in elderly: A comprehensive review. *Disease-a-month: DM*, 67(11), 101223.
- 21.Völzke, H., Alte, D., Kohlmann, T., Lüdemann, J., Nauck, M., John, U., & Meng, W. (2005). Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 15(3), 279–285.
- 22.Lee Goldman, Andrew I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine 25th Edition,2015, pp. 1699-1712
- 23.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 4. Baskı, Ankara, 2019, pp.40-50.
- 24.Devdhar, M., Ousman Y.H., Burman, K.D., 2007. Hypothyroidism. *Endocrin. Metab. Clin.* 36, 595-615.

25. Chiovato, L., Magri, F., & Carl , A. (2019). Hypothyroidism in context: Where we've been and where we're going. *Advances in Therapy*, 36(2), 47–58.
26. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; March 28, 2014.
27. Hamburger, J.I., Meier, D.A., Szpunar, W.E., 1985. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients [letter]. *New Engl. J. Med.* 313, 267-268.
28. Hak, A.E., Pols, H.A., Visser, T.J., Drexhage, H.A., Hofman, A., Witteman, J.C., 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.* 132, 270-278
29. Michalopoulou, G., Alevizaki, M., Piperinos, G., Mitsibounas, D., Mantzos, E., Adamopoulos, P., Koutras, D.A., 1998. High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: Should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 138, 141-145.
30. Bindels, A.J., Westendorp, R.G., Fr lich, M., Seidell, J.C., Blokstra, A., Smelt, A.H., 1999. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: A need for case finding? *Clin. Endocrinol.* 50, 217-220
31. Sawin, C.T., Geller, A., Wolf, P.A., Belanger, A.J., Baker, E., Bacharach, P., Wilson, P.W., Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B., 1994. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Engl. J. Med.* 331, 1249-1252.
32. Ruge, J. B., Bougatsos, C., & Chou, R. (2015). Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 162(1), 35–45.
33. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-493.
34. Furszyfer J, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR. Graves' Disease in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1967. *Mayo Clin Proc.* 1970 45;636-644.
35. Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and

management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421.

36. Gough SCL. 2000. The genetics of Graves Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics North America*. 29-2: 255.

37. McIver B. 1998. The pathogenesis of Graves Disease. *Endocrinol and Metab. Clinics North America* 29-2:255

38. Hemminki K, Li X, Sundquist J & Sundquist K. The epidemiology of Graves disease: evidence of genetic and an environmental contribution. *Journal of Autoimmunity* 2010 34 J307-J313.

39. Pokhrel, B., & Bhusal, K. (2023). Graves Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

40. Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet* (London, England), 379(9821), 1142–1154

41. Parle JV, Franklyn JA, Cross KV et al. Prevalence and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1991;34:77.

42. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014;170: R241-R252.

43. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344(7):501-509.

44. Braverman LE and Utiger RG. 2005. Thyrotoxicosis. *Levis E. Braverman and Robert G. Utiger. Werner & Ingbar the Thyroid*. S:453.

45. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009 May-Jun;32(3–4):231–9

46. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 64-65.

47. Matsuo, Y., Jo, T., Watanabe, H., Matsui, H., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2024). Clinical Efficacy of Beta-1 Selective Beta-Blockers Versus Propranolol in Patients With Thyroid Storm: A Retrospective Cohort Study. *Critical care medicine*, 52(7), 1077–1086.

48. Diab, N., Daya, N. R., Juraschek, S. P., Martin, S. S., McEvoy, J. W., Schultheiß, U. T., Köttgen, A., & Selvin, E. (2019). Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. *Scientific reports*, 9(1), 13156.
49. Huang, P. S., Cheng, J. F., Chen, J. J., Wang, Y. C., Hwang, J. J., Wu, C. K., & Tsai, C. T. (2023). Higher Risk of Incident Hyperthyroidism in Patients With Atrial Fibrillation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 109(1), 92–99.
50. Chiera, M., Draghetti, S., De Ronchi, D., Scaramelli, A. R., Fabbri, C., Fanelli, G., & Serretti, A. (2023). Hyperthyroidism and depression: a clinical case of atypical thyrotoxicosis manifestation. *International clinical psychopharmacology*, 38(4), 269–272.
51. Goundan, P. N., & Lee, S. L. (2020). Thyroid effects of amiodarone: clinical update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 27(5), 329–334.
52. Remonti, L. R., Kramer, C. K., Leitão, C. B., Pinto, L. C., & Gross, J. L. (2015). Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 25(5), 538–550.
53. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
54. García-Jiménez C, Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Jul;51(5):654-71.
55. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, et al. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002; 162:439.
56. Sousa PA, Vaisman M, Carneiro JR, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57:120.
57. Fussey JM, Beaumont RN, Wood AR, et al. Does Obesity Cause Thyroid Cancer? A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:e2398.
58. Spinos N, Terzis G, Crysanthopoulou A, et al. Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid* 2007; 17:1257.
59. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:16.

60. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;22(6):901-11.
61. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-80.
62. Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med* 1984;144:474-6
63. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005 Dec;237(3):794-800.
64. Kim DL, Song KH, Kim SK. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Endocr J.* 2008 Mar;55(1):135-42.
65. Griffin JE. Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules. *MJ Med Science.* 1988; 296:336-45.
66. Burgos N, Ospina NS, Sipos JA. The Future of Thyroid Nodule Risk Stratification. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2022; 51(2):305-21.
67. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2020; 105(9):2869-83.
68. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-595
69. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1159-65.
70. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European thyroid journal.* 2017; 6(3):115-29.

- 71.Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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: official journal of the American Thyroid Association*. 2016; 26(1):1-133.
- 72.Van Trung Hoang, C.T.T., A Review of the Pathology, Diagnosis and Management of Colloid Goitre. *European Endocrinology*, 2020. 16(2): p. 131.
- 73.Gharib, H., et al., AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules–2016 update. *Endocr Pract*, 2016. 22(5): p. 622-39.
- 74.Rao, S. N., & Smallridge, R. C. (2023). Anaplastic thyroid cancer: An update. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 37(1), 101678.
- 75.Arthur, J. R., & Beckett, G. J. (1999). Thyroid function. *British medical bulletin*, 55(3), 658–668.
- 76.Zagrodzki P, Nicol F, McCoy MA, Smyth JA, Kennedy DG, Beckett GJ, Arthur JR. Iodine deficiency in cattle: compensatory changes in thyroidal selenoenzymes. *Res Vet Sci*. 1998;64:209-11.
- 77.Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(4), 286–295.
- 78.Laurberg, P., Cerqueira, C., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., Perrild, H., Andersen, S., Pedersen, I. B., & Carlé, A. (2010). Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 24(1), 13–27.
- 79.Petersen, M., Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Andersen, S., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., Banke Rasmussen, L., Thuesen, B. H., & Carlé, A. (2019). Changes in subtypes of overt thyrotoxicosis and hypothyroidism following iodine fortification. *Clinical endocrinology*, 91(5), 652–659.

80. Vagenakis, A. G., & Braverman, L. E. (1975). Adverse effects of iodides on thyroid function. *The Medical clinics of North America*, 59(5), 1075–1088.
81. Aghini Lombardi, F., Fiore, E., Tonacchera, M., Antonangeli, L., Rago, T., Frigeri, M., Provenzale, A. M., Montanelli, L., Grasso, L., Pinchera, A., & Vitti, P. (2013). The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(3), 1031–1039.
82. Ruggeri, R. M., & Trimarchi, F. (2021). Iodine nutrition optimization: are there risks for thyroid autoimmunity?. *Journal of endocrinological investigation*, 44(9), 1827–1835.
83. Kim, H. J., Kim, N. K., Park, H. K., Byun, D. W., Suh, K., Yoo, M. H., Min, Y. K., Kim, S. W., & Chung, J. H. (2017). Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *European journal of nutrition*, 56(3), 965–971.
84. Boltze, C., Brabant, G., Dralle, H., Gerlach, R., Roessner, A., & Hoang-Vu, C. (2002). Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology*, 143(7), 2584–2592.
85. Liu, Y., Huang, H., Zeng, J., & Sun, C. (2013). Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC public health*, 13, 1153.
86. Köhrle J. (2015). Selenium and the thyroid. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 22(5), 392–401.
87. Duntas, L. H., & Benvenga, S. (2015). Selenium: an element for life. *Endocrine*, 48(3), 756–775.
88. Jain R. B. (2014). Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biological trace element research*, 159(1-3), 87–98.
89. Stoedter, M., Renko, K., Hög, A., & Schomburg, L. (2010). Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *The Biochemical journal*, 429(1), 43–51.

90. Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, Schomburg L, Kohrle J, Jorgensen T, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed graves' disease: a population-based study. *Clinical Endocrinol (Oxf)* (2013) 79(4); 584–590.
91. Khong, J. J., Goldstein, R. F., Sanders, K. M., Schneider, H., Pope, J., Burdon, K. P., Craig, J. E., & Ebeling, P. R. (2014). Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clinical endocrinology*, 80(6), 905–910.
92. Köhrle J. (2013). Selenium and the thyroid. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 20(5), 441–448.
93. Combs G. F., Jr (2005). Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *The Journal of nutrition*, 135(2), 343–347.
94. Xiang, N., Zhao, R., & Zhong, W. (2009). Sodium selenite induces apoptosis by generation of superoxide via the mitochondrial-dependent pathway in human prostate cancer cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 63(2), 351–362.
95. Köhrle, J., Jakob, F., Contempré, B., & Dumont, J. E. (2005). Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews*, 26(7), 944–984.
96. Hess S. Y. (2010). The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 24(1), 117–132.
97. Beard, J. L., Brigham, D. E., Kelley, S. K., & Green, M. H. (1998). Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *The Journal of nutrition*, 128(8), 1401–1408.
98. Wopereis, D. M., Du Puy, R. S., van Heemst, D., Walsh, J. P., Bremner, A., Bakker, S. J. L., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Ceresini, G., Degryse, J., Dullaart, R. P. F., Feller, M., Ferrucci, L., Floriani, C., Franco, O. H., Iacoviello, M., Iervasi, G., Imaizumi, M., Jukema, J. W., Khaw, K. T., ... Thyroid Studies Collaboration (2018). The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(10), 3658–3667.
99. Hu, S., & Rayman, M. P. (2017). Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 27(5), 597–610.

100. Maouche, N., Meskine, D., Alamir, B., & Koceir, E. A. (2015). Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 32, 112–121.
101. Mittag, J., Behrends, T., Nordström, K., Anselmo, J., Vennström, B., & Schomburg, L. (2012). Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *The Biochemical journal*, 443(1), 103–109.
102. Liu, Y., Liu, S., Mao, J., Piao, S., Qin, J., Peng, S., Xie, X., Guan, H., Li, Y., Shan, Z., & Teng, W. (2018). Serum Trace Elements Profile in Graves' Disease Patients with or without Orbitopathy in Northeast China. *BioMed research international*, 2018, 3029379.
103. Kim, M. J., Kim, S. C., Chung, S., Kim, S., Yoon, J. W., & Park, Y. J. (2020). Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 61, 126558.
104. Theophanides, T., & Anastassopoulou, J. (2002). Copper and carcinogenesis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42(1), 57–64.
105. Błazewicz, A., Dolliver, W., Sivsammeye, S., Deol, A., Randhawa, R., Orlicz-Szczesna, G., & Błazewicz, R. (2010). Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 878(1), 34–38.
106. Betsy, A., Binitha, M., & Sarita, S. (2013). Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *International journal of trichology*, 5(1), 40–42.
107. Gumulec, J., Masarik, M., Adam, V., Eckschlager, T., Provaznik, I., & Kizek, R. (2014). Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: a meta-analysis. *PloS one*, 9(6), e99790.
108. Zhou, Q., Xue, S., Zhang, L., & Chen, G. (2022). Trace elements and the thyroid. *Frontiers in endocrinology*, 13, 904889.

109. Ige, A. O., Chidi, R. N., Egbeluya, E. E., Jubreel, R. O., Adele, B. O., & Adewoye, E. O. (2019). Amelioration of thyroid dysfunction by magnesium in experimental diabetes may also prevent diabetes-induced renal impairment. *Heliyon*, 5(5), e01660.
110. Anastassopoulou, J., & Theophanides, T. (2002). Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42(1), 79–91.
111. Shen, F., Cai, W. S., Li, J. L., Feng, Z., Cao, J., & Xu, B. (2015). The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biological trace element research*, 167(2), 225–235.
112. Durlach, J., Bara, M., Guiet-Bara, A., & Collery, P. (1986). Relationship between magnesium, cancer and carcinogenic or anticancer metals. *Anticancer research*, 6(6), 1353–1361.
113. Lee, S., Chow, C. C., Wing, Y. K., & Shek, C. C. (1992). Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *Journal of affective disorders*, 26(3), 173–178.
114. Bauer, M., Blumentritt, H., Finke, R., Schlattmann, P., Adli, M., Baethge, C., Bschor, T., Müller-Oerlinghausen, B., & Berghöfer, A. (2007). Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 45–51.
115. Stojšavljević A, Rovcanin B, Krstić D, et al. Evaluation of trace metals in thyroid tissues: Comparative analysis with benign and malignant thyroid diseases. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;183:109479.
116. Luca E, Fici L, Ronchi A, et al. Intake of Boron, Cadmium, and Molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):73. Published 2017 Jun 2.
117. Yorita Christensen K. L. (2013). Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *International journal of hygiene and environmental health*, 216(6), 624–632.
118. Kim, K., Argos, M., Persky, V. W., Freels, S., Sargis, R. M., & Turyk, M. E. (2022). Associations of exposure to metal and metal mixtures with thyroid

hormones: Results from the NHANES 2007-2012. *Environmental research*, 212(Pt C), 113413.

119.Visser, W. E., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2013). Thyroid disorders in older adults. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 42(2), 287–303.

120.Rondanelli, M., Faliva, M. A., Tartara, A., Gasparri, C., Perna, S., Infantino, V., Riva, A., Petrangolini, G., & Peroni, G. (2021). An update on magnesium and bone health. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 34(4), 715–736.

121.Rayman M. P. (2012). Selenium and human health. *Lancet* (London, England), 379(9822), 1256–1268.

122.Beckett, G. J. et al. Inter-relationships between selenium and thyroid hormone metabolism in the rat and man. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 5, 265–267 (1991).

123.Gartner, R., Gasnier, B. C., Dietrich, J. W., Krebs, B., & Angstwurm, M. W. (2002). Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(4), 1687–1691.

124.Derumeaux, H., Valeix, P., Castetbon, K., Bensimon, M., Boutron-Ruault, M. C., Arnaud, J., & Hercberg, S. (2003). Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *European journal of endocrinology*, 148(3), 309–315.

125.Kucharzewski, M., Braziewicz, J., Majewska, U., & Gózdź, S. (2002). Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biological trace element research*, 88(1), 25–30.

126.Gartner, R., & Gasnier, B. C. (2003). Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *BioFactors* (Oxford, England), 19(3-4), 165–170.

127.Nacamulli, D., Mian, C., Petricca, D., Lazzarotto, F., Barollo, S., Pozza, D., Masiero, S., Faggian, D., Plebani, M., Girelli, M. E., Mantero, F., & Betterle, C. (2010). Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 73(4), 535–539.

128.Rasmussen, L. B., Schomburg, L., Köhrle, J., Pedersen, I. B., Hollenbach, B., Hög, A., Ovesen, L., Perrild, H., & Laurberg, P. (2011). Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *European journal of endocrinology*, 164(4), 585–590.

129.Chmura, Anna; Baciur, Patrycja ; Skowrońska, Katarzyna ; Białas, Filip ; Kamil Pondel

Journal of education, health and sport, 2022-09, Vol.12 (9), p.525-531

130.Ventura, M., Melo, M., & Carrilho, F. (2017). Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *International journal of endocrinology*, 2017, 1297658.

131.Digiesi, V., Bandinelli, R., Bisceglie, P., & Santoro, E. (1983). Magnesium in tumoral tissues, in the muscle and serum of subjects suffering from neoplasia. *Biochemical medicine*, 29(3), 360–363.

132.Giray, B., Arnaud, J., Sayek, I., Favier, A., & Hincal, F. (2010). Trace elements status in multinodular goiter. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 24(2), 106–110.

133.Kazi, T. G., Kandhro, G. A., Afridi, H. I., Kazi, N., Baig, J. A., Arain, M. B., Shah, A. Q., Syed, N., Kumar, S., Kolachi, N. F., & Khan, S. (2010). Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients. *Biological trace element research*, 134(3), 265–279.

134.Kosova, F., Cetin, B., Akinci, M., Aslan, S., Seki, A., Pirhan, Y., & Ari, Z. (2012). Serum copper levels in benign and malignant thyroid diseases. *Bratislavske lekarske listy*, 113(12), 718–720.

135.Zeng, H., Hu, Y., Luo, Y., Ye, Y., Song, C., Yu, G., Chen, Z., Liu, S., Liang, Y., Liu, L., Wan, H., & Shen, J. (2022). The Association of Thyroid Nodules With Blood Trace Elements Identified in a Cross-Section Study. *Frontiers in nutrition*, 9, 870873.

136.Kravchenko, V. I., Andrusyshyna, I. M., Luzanchuk, I. A., Polumbryk, M. O., & Tarashchenko, Y. M. (2020). Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. *Biological trace element research*, 196(2), 393–399.

137. Jones, J. E., Desper, P. C., Shane, S. R., & Flink, E. B. (1966). Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. *The Journal of clinical investigation*, 45(6), 891–900.
138. Moncayo, R., & Moncayo, H. (2014). Proof of concept of the WOMED model of benign thyroid disease: Restitution of thyroid morphology after correction of physical and psychological stressors and magnesium supplementation. *BBA clinical*, 3, 113–122.
139. Wang, K., Wei, H., Zhang, W., Li, Z., Ding, L., Yu, T., Tan, L., Liu, Y., Liu, T., Wang, H., Fan, Y., Zhang, P., Shan, Z., & Zhu, M. (2018). Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Scientific reports*, 8(1), 9904.
140. Shi, Y., Zheng, W., Yang, G., Liu, H., & Xing, L. (2025). A causal inference study exploring the impact of iron status on the risk of thyroid cancer based on two-sample mendelian randomization. *Discover oncology*, 16(1), 485.
141. Zimmermann, M. B., Zeder, C., Chaouki, N., Saad, A., Torresani, T., & Hurrell, R. F. (2003). Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition*, 77(2), 425–432.
142. Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Hentze, M. W. (2008). Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annual review of nutrition*, 28, 197–213.
143. Zhang, H. Y., Teng, X. C., Shan, Z. Y., Wang, Z. J., Li, C. Y., Yu, X. H., Mao, J. Y., Wang, W. W., Xie, X. C., & Teng, W. P. (2019). Association between iron deficiency and prevalence of thyroid autoimmunity in pregnant and non-pregnant women of childbearing age: a cross-sectional study. *Chinese medical journal*, 132(18), 2143–2149.
144. Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Nesi, B., Pratelli, L., Savarino, L., Cucinotta, D., & Cavalli, G. (2000). Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in

the oldest-old. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(6), 2260–2265.

145.Chen, X., Zheng, X., Ding, Z., Su, Y., Wang, S., Cui, B., & Xie, Z. (2020). Relationship of gender and age on thyroid hormone parameters in a large Chinese population. *Archives of endocrinology and metabolism*, 64(1), 52–58.

146.Ruz, M., Codoceo, J., Galgani, J., Muñoz, L., Gras, N., Muzzo, S., Leiva, L., & Bosco, C. (1999). Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. *The Journal of nutrition*, 129(1), 174–180.

147.Kudabayeva, K. I., Koshmaganbetova, G. K., Mickuviene, N., Skalnaya, M. G., Tinkov, A. A., & Skalny, A. V. (2016). Hair Trace Elements are Associated with Increased Thyroid Volume in Schoolchildren with Goiter. *Biological trace element research*, 174(2), 261–266.