



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



**RADYASYONA MARUZ KALAN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ  
TİROİD ULTRASONOGRAFİ İLE TARANARAK NODÜL  
SIKLIĞI VE TİROİD KANSERİ ORANI**

**Dr. Gizem OKTAY AYAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**

**ANKARA**

**2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RADYASYONA MARUZ KALAN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ  
TİROİD ULTRASONOGRAFİ İLE TARANARAK NODÜL  
SIKLIĞI VE TİROİD KANSERİ ORANI**

**Dr. Gizem OKTAY AYAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**

**ANKARA**

**2025**

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Radyasyona Maruz Kalan Sağlık Çalışanlarının Tiroid Ultrasonografi ile Taranarak nodül Sıklığı ve Tiroid Kanseri Oranı” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından, 25.04.2024 tarihinde, İ04-297-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Gizem OKTAY AYAN**

**Tarih:**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU



### ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN |                           |                               |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Adı, Soyadı              | : Dr. Gizem Oktay AYAN    | Sınav tarihi:<br>17 /02/ 2025 |
| Anabilim/Bilim Dalı      | : İç Hastalıkları A.B.D.  |                               |
| Tez Danışmanı            | : Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN |                               |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                                           |                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Radyasyona Maruz Kalan Sağlık Çalışanlarının Tiroid Ultrasonografi ile Taranarak Nodül Sıklığı ve Tiroid Kanseri Oranı |                                                                                                          |
| Tezin Niteliği:                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                                              |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                                          |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

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

**Prof. Dr. Rifat EMRAL**

**Jüri Başkanı**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hast Bilim Dalı

**Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**

**Tez Danışmanı**

**Jüri Üyesi**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı

**Prof. Dr. Erman ÇAKAL**

**Jüri Üyesi**

Etlik Şehir Hastanesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Tez yazım sürecinde deneyimlerini bana aktaran, bilgi ve fikirlerinden faydalandığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN hocama,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Volkan GENÇ ve Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Atilla Halil ELHAN hocama,

İç hastalıkları eğitimim boyunca iyi bir hekim olmam için yol gösteren, bilgi birikimini esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma, tezimin oluşmasında büyük katkıları olan sevgili endokrinoloji uzmanlarımıza,

Her zaman birbirimize destek olduğumuz, hem insani hem de mesleki olarak kendileriyle gurur duyduğum başta Emel ÖZPİŞKİN, Saliha ÖZÜTEMİZ TUTANÇ, Cennet Büşra DAĞVİREN olmak üzere sevgili eş kıdemlerime,

Ankara'nın bana kattığı yanında kendimi yıllardır tanıyormuş gibi hissettiğim değerli arkadaşım Sezgi KÖROĞLU CAYGIN'a,

Uzun yıllardır sevincimde benimle gülen, üzüntümde benimle ağlayan, düştüğüm dönemlerde beni motive eden canım arkadaşlarım Aylin Ayşin KAZAK ve Beril AKSÖZ'e,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim canım annem, babam ve her şeyi konuşup paylaşabildiğim kardeşim Ege OKTAY'a, sonradan kazandığım ikinci ailem olan sevgili eşimin ailesine,

Tanıştığımız günden beri her günümü değerli kılan, hayattaki zorlukları birlikte aştığımız, mutlulukları birlikte çoğalttığımız, bu tez sürecinde en büyük destekçim olan, kendime inancım azaldığında beni motive eden kıymetli eşim Mehmet Emre AYAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem OKTAY AYAN

# İÇİNDEKİLER

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Etik Beyan              | ii   |
| Özgünlük Raporu         | iii  |
| Kabul Onay Sayfası      | iv   |
| Önsöz                   | v    |
| İçindekiler             | vi   |
| Simgeler ve Kısaltmalar | viii |
| Tablolar Dizini         | x    |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ÖZET</b>                                           | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                       | <b>2</b>  |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                  | <b>4</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                                 | <b>8</b>  |
| <b>4.1. Radyasyon</b>                                    | <b>8</b>  |
| <b>4.1.1. Radyasyon Tanımı ve Sınıflandırılması</b>      | <b>8</b>  |
| 4.1.1.1. Doğal Radyasyon                                 | 8         |
| 4.1.1.2. Yapay Radyasyon                                 | 8         |
| 4.1.1.3. İyonize Olmayan Radyasyon                       | 9         |
| 4.1.1.4. İyonize Radyasyon                               | 9         |
| <b>4.1.2. Radyasyon Doz Birimleri</b>                    | <b>9</b>  |
| 4.1.2.1. Aktivite                                        | 9         |
| 4.1.2.2. Işınlama Dozu                                   | 10        |
| 4.1.2.3. Soğurulan Doz                                   | 10        |
| 4.1.2.4. Doz Eş Değeri                                   | 10        |
| 4.1.2.5. Etkin Doz                                       | 10        |
| <b>4.1.3. Radyasyonun Biyolojik Etkileri</b>             | <b>10</b> |
| 4.1.3.1. Deterministik Etki (Zararlı Doku Reaksiyonları) | 11        |
| 4.1.3.2. Stokastik Etki                                  | 12        |
| <b>4.1.4. Radyasyon Güvenliği</b>                        | <b>13</b> |
| 4.1.4.1. Denetimli Alanlar                               | 14        |
| 4.1.4.2. Gözetimli Alanlar                               | 14        |
| 4.1.4.3. Radyasyondan Korunma İlkeleri                   | 14        |
| 4.1.4.4. Kişisel Koruyucu Ekipmanlar                     | 14        |
| <b>4.1.5. Sağlık Alanında Radyasyonun Kullanımı</b>      | <b>16</b> |
| 4.1.5.1. Röntgen                                         | 17        |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 4.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi           | 17 |
| 4.1.5.3 Mamografi                         | 17 |
| 4.1.5.4. Anjiografi                       | 18 |
| 4.1.5.5. Floroskopi                       | 18 |
| 4.1.5.6. Kemik Mineral Dansitometrisi     | 18 |
| 4.1.5.7. Radyonüklid Görüntülemeler       | 19 |
| 4.2. Tiroid Bezi                          | 19 |
| 4.2.1. Tiroid Bezi Anatomisi              | 19 |
| 4.2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi            | 20 |
| 4.2.3. Tiroid Hormon Sentezi Regülasyonu  | 21 |
| 4.2.4. Tiroid Hormonlarının İşlevleri     | 22 |
| 4.2.5. Tiroid Hastalıkları                | 22 |
| 4.2.5.1. Hipotiroidizm                    | 22 |
| 4.2.5.2. Hipertiroidizm                   | 25 |
| 4.2.5.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım      | 28 |
| 4.2.5.3.1. Tiroid Ultrasonografisi        | 29 |
| 4.2.5.3.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi | 33 |
| 4.2.5.3.3. Moleküler Testler              | 34 |
| 4.2.5.3.4. Tedavi ve Takip                | 35 |
| 4.2.5.4. Tiroid Kanserleri                | 35 |
| 4.3. Tiroid ve Radyasyon                  | 37 |
| 5. GEREÇ ve YÖNTEM                        | 41 |
| 6. BULGULAR                               | 43 |
| 7. TARTIŞMA                               | 57 |
| 8. SONUÇ ve ÖNERİLER                      | 63 |
| 9. KAYNAKLAR                              | 64 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                   |                                                 |
|-------------------|-------------------------------------------------|
| <b>AACE</b>       | : Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği       |
| <b>ABD</b>        | : Amerika Birleşik Devletleri                   |
| <b>ACR</b>        | : Amerikan Endokrinoloji Koleji                 |
| <b>Anti TG</b>    | : Anti tiroglobulin antikor                     |
| <b>Anti-TPO</b>   | : Anti tiroid peroksidaz antikor                |
| <b>ATA</b>        | : Amerikan Tiroid Derneği                       |
| <b>ATK</b>        | : Anaplastik tiroid kanseri                     |
| <b>BT</b>         | : Bilgisayarlı tomografi                        |
| <b>DEXA</b>       | : Dual Energy X-ray Absorpsiyometri             |
| <b>DIT</b>        | : Diiyodotirozin                                |
| <b>DM</b>         | : Diabetes Mellitus                             |
| <b>DNA</b>        | : Deoksiribonükleik asit                        |
| <b>DSÖ</b>        | : Dünya Sağlık Örgütü                           |
| <b>ETA</b>        | : European Thyroid Association                  |
| <b>FAP</b>        | : Familial adenomatosis poliposis koli          |
| <b>FTK</b>        | : Foliküler tiroid karsinomu                    |
| <b>HCG</b>        | : İnsan koryonik gonadotropin                   |
| <b>HT</b>         | : Hipertansiyon                                 |
| <b>ICRP</b>       | : Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu      |
| <b>IXRPC</b>      | : Uluslararası X-Ray ve Radyum Koruma Komitesi  |
| <b>İİAB</b>       | : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi                |
| <b>KMD</b>        | : Kemik Mineral Dansitesi                       |
| <b>LAP</b>        | : Lenf adenopati                                |
| <b>MEN</b>        | : Multiple endokrin neoplazi                    |
| <b>MGG</b>        | : May-Grünwald-Giemsa                           |
| <b>MIT</b>        | : Monoiyodotirozin                              |
| <b>MTK</b>        | : Medüller tiroid kanseri                       |
| <b>NHANES III</b> | : Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi III |
| <b>NIS</b>        | : Sodyum-iyodür transporter                     |
| <b>ÖBA</b>        | : Önemi belirsiz atipi                          |
| <b>ÖBFL</b>       | : Önemi belirsiz foliküler lezyon               |
| <b>PAP</b>        | : Papanicolaou                                  |
| <b>PET</b>        | : Pozitron emisyon tomografisi                  |

|                |                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>PET/BT</b>  | : Pozitron emisyon tomografisi / Bilgisayarlı tomografi               |
| <b>PTK</b>     | : Papiller tiroid karsinomu                                           |
| <b>PTU</b>     | : Propiltiourasil                                                     |
| <b>RAI</b>     | : Radyoaktif iyot                                                     |
| <b>RAIU</b>    | : Radyoaktif iyot uptake                                              |
| <b>RET/PKT</b> | : Rearranged during Transfection / Papillary Thyroid Carcinoma Kinase |
| <b>rT3</b>     | : Reverse T3                                                          |
| <b>SI</b>      | : Le Syst me International d'Unit s (Uluslararası Birim Sistemi)      |
| <b>SPECT</b>   | : Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi                          |
| <b>sT3</b>     | : Serbest triiyodotironin                                             |
| <b>sT4</b>     | : Serbest tetraiyodotironin                                           |
| <b>Sv</b>      | : Sievert                                                             |
| <b>T3</b>      | : Triiyodotironin                                                     |
| <b>T4</b>      | : Tetraiyodotironin                                                   |
| <b>TAEK</b>    | : T rkiye Atom Enerjisi Kurumu                                        |
| <b>TBG</b>     | : Tiroksin bağlayıcı glob lin                                         |
| <b>Tc-99m</b>  | : Teknesyum-99m                                                       |
| <b>TG</b>      | : Tiroglobulin                                                        |
| <b>TIRADS</b>  | : Tiroid G r nt leme Raporlama ve Veri Sistemi                        |
| <b>T  AB</b>   | : Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi                               |
| <b>TMNG</b>    | : Toksik multinodüler guatr                                           |
| <b>TPO</b>     | : Tiroid peroksidaz                                                   |
| <b>TRAB</b>    | : TSH reseptör antikoru                                               |
| <b>TRH</b>     | : Tirotropin salgılatıcı hormon                                       |
| <b>TSH</b>     | : Tiroid stimulan hormon                                              |
| <b>US</b>      | : Ultrasonografi                                                      |
| <b>VK </b>     | : V cut Kitle İndeksi                                                 |

## TABLÖLER DİZİNİ

|                    |                                                                                                |    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b>  | Radyasyon Tipleri .....                                                                        | 9  |
| <b>Tablo 4.2.</b>  | Önerilen doz limitleri .....                                                                   | 12 |
| <b>Tablo 4.3.</b>  | Tanısal tetkiklerin efektif doz düzeyi.....                                                    | 17 |
| <b>Tablo 4.4.</b>  | Sonografik bulgulara göre tiroid nodül değerlendirilmesi .....                                 | 32 |
| <b>Tablo 4.5.</b>  | Bethesda sınıflandırması ve yaklaşım .....                                                     | 33 |
| <b>Tablo 4.6.</b>  | Sitolojik tanı ve sonografik kategorisine göre nodüllerin takip önerileri .....                | 35 |
| <b>Tablo 6.1.</b>  | Radyasyona maruziyeti olan ve olmayan gruplar arasındaki demografik özellikler.....            | 43 |
| <b>Tablo 6.2.</b>  | Nodülün oluşumundaki faktörlerin tekli ve çoklu regresyon analizi .....                        | 44 |
| <b>Tablo 6.3.</b>  | Radyasyona maruziyeti olan ve olmayan gruplar arasındaki laboratuvar değerleri .....           | 45 |
| <b>Tablo 6.4.</b>  | Nodülü olan hastaların radyasyon maruziyetine göre demografik verileri.....                    | 47 |
| <b>Tablo 6.5.</b>  | Nodülü olan hastaların radyasyon maruziyetine göre laboratuvar verileri .....                  | 49 |
| <b>Tablo 6.6.</b>  | Nodülü olanların radyasyon maruziyetine göre tiroid ultrasonografi verileri .....              | 51 |
| <b>Tablo 6.7.</b>  | Tiroid kanseri olanların maruziyete göre özelliklerinin karşılaştırılması .....                | 52 |
| <b>Tablo 6.8.</b>  | Radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığına göre demografik verileri .....                | 53 |
| <b>Tablo 6.9.</b>  | Radyasyon maruziyeti olan kişilerin nodül varlığı ile mesleki özellikleri ilişkisi .....       | 55 |
| <b>Tablo 6.10.</b> | Radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığı açısından laboratuvar verileri .....            | 56 |
| <b>Tablo 6.11.</b> | Radyasyon maruziyeti olanlarda nodül gelişimi açısından tekli ve çoklu regresyon analizi ..... | 57 |

## 1. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Toplumda 18-65 yaş arası tiroid nodülü sıklığı yaklaşık %23'tür, saptanan nodüllerin %3-7'si malign saptanmaktadır. Malignite riskini arttıran yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, aile hikayesi, radyasyon gibi faktörler mevcuttur. Çocukluk çağı radyasyonunun tiroid kanseri ile yakın ilişkisi bilinse de yetişkinlikte maruz kalınan düşük doz radyasyonun etkisi kesin değildir. Sağlık çalışanlarının büyük bir kısmı tanı ve tedavi sürecinde radyasyona maruz kalmaktadır. Literatürde mesleki radyasyonun tiroid bezi üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmadaki amacımız, mesleki olarak iyonize radyasyona maruz kalan sağlık çalışanlarının tiroid nodülü ve kanseri sıklığında maruz kalmayan çalışanlarla arasındaki farkı belirlemektir. Ayrıca tiroid fonksiyon testlerine etkisi, maruziyet süresinin tiroid hastalıkları ile ilişkisi de incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18-65 yaş arası Ankara Üniversitesi'nde çalışan gönüllü sağlık çalışanları dahil edildi. Daha önce radyoterapi alan kişiler dışlandı. 144 kişi radyasyona maruziyeti olup çalışma grubuna, 100 kişi de maruziyeti olmayıp kontrol grubuna dahil edildi. Katılanlara deneyimli endokrinoloji uzmanları tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı. Ayrıca yaş, boy, kilo, ek hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara/alkol kullanımı, iyotlu tuz kullanımı, aile hikayesi, meslek, çalıştığı bölüm, maruziyet süresi soruldu ve tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikörleri, idrar iyot, b12, folik asit, ferritin ölçümleri incelendi.

**Bulgular:** Radyasyon maruziyeti olan grupta daha yüksek oranda nodül saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,008$ ). İki grup arasında diğer değişkenlerin dağılımı benzer olup anlamlı fark görülmedi. Çalışma grubu içinde nodülü olanların yaş ortalaması  $40,72 \pm 7,74$  yıl, olmayanların  $36,99 \pm 8,28$  yıl saptanıp istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,005$ ). Ayrıca radyasyona maruz kalanların içinde nodülü olanlarda 10 yılın üzerinde çalışan daha fazla izlendi ( $p=0,043$ ). Klinik olarak B12 eksikliği düzeyinde olmasa da radyasyona maruz kalan kişilerde B12 düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,01$ ).

**Sonuç:** Mesleki radyasyon maruziyetinin sağlık çalışanlarında nodül sıklığını arttırdığını saptadık ve bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsız bulundu. Ayrıca 10 yıldan fazla iyonize radyasyon maruziyetinin nodül gelişim riskini arttırdığını bulduk. Tiroid kanseri radyasyon maruziyeti olanlarda daha sık izlendi ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid, nodül, kanser, radyasyon, ultrasonografi

## 2. ABSTRACT

**Introduction and Objective:** The prevalence of thyroid nodules in the population aged 18-65 ranges between approximately 20-30%, and 3-7% of detected nodules are found to be malignant. Factors such as age, gender, smoking, obesity, family history, and radiation exposure are known to increase the risk of malignancy. Although the strong relationship between childhood radiation exposure and thyroid cancer is well-established, the effects of low-dose radiation exposure in adulthood remain uncertain. A significant proportion of healthcare workers are exposed to radiation during diagnostic and therapeutic processes. The literature presents varying results regarding the effects of occupational radiation on the thyroid gland. The aim of this study is to determine the difference in the frequency of thyroid nodules and cancer between healthcare workers exposed to occupational ionizing radiation and those who are not. Additionally, the study examines the effects on thyroid function tests and the relationship between the duration of exposure and thyroid diseases.

**Materials and Methods:** The study included volunteer healthcare workers aged 18-65 working at Ankara University. Individuals who had previously undergone radiotherapy were excluded. 144 individuals exposed to radiation formed the study group, while 100 individuals not exposed to radiation formed the control group. Thyroid ultrasonography was performed by experienced endocrinologists on all participants. Data on age, height, weight, comorbidities, medication use, smoking, alcohol consumption, iodized salt usage, family history, occupation, department, and duration of exposure were collected. Measurements of thyroid function tests, thyroid antibodies, urinary iodine, vitamin B12, folate, and ferritin levels were also analyzed.

**Results:** A significantly higher rate of nodules was detected in the radiation-exposed group ( $p=0,008$ ). The distribution of other variables between the two groups was similar, with no significant differences observed. Among the study group, the mean age of participants with nodules was  $40.72 \pm 7.74$ , while those without nodules had a mean age of  $36.99 \pm 8.28$  years, which was statistically significant ( $p=0.005$ ). Individuals exposed to radiation who had nodules were found to have worked for over 10 years more frequently ( $p=0,043$ ). Vitamin B12 levels were significantly lower in radiation-exposed individuals ( $p=0,01$ ).

**Conclusion:** We found that occupational radiation exposure increased the frequency of thyroid nodules in healthcare workers, independent of other risk factors. Exposure to ionizing radiation for more than 10 years was associated with an increased risk of developing nodules.

Thyroid cancer was observed more frequently in those exposed to radiation; however, this finding was not statistically significant.

**Keywords:** Thyroid, cancer, nodule, radiation, ultrasonography



### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin sistemde en sık izlenen kanser tiroid kanseridir. Tiroid kanseri Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre en sık görülen 9. kanserdir [1]. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. İnsidans oranları kadınlarda 100.000'de 10.1, erkeklerde 100.000'de 3.1 saptanmıştır, ölüm oranları ise 100.000'de kadınlar için 0.5 erkekler için 0.3'tür. İnsidansı geçtiğimiz yıllara göre artış eğiliminde olup 2020 yılında 586.000 yeni vaka bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerdeki sıklık diğerlerine göre 5 kat fazladır. Bu artışın tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tetkik sıklığının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografi ile erişkin popülasyonun yaklaşık %20-25'inde tiroid nodülü saptanmaktadır, tiroid nodüllerinin yaklaşık %3-7'si kanser tanısı almaktadır. İnsidans artışına rağmen tiroid kanserinden ölüm oranları sabit kalmakta veya azalmaktadır [2, 3].

Radyasyon tiroid kanseri gelişmesi için çevresel risk faktörlerinden biridir. Çocukluk çağında iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, yetişkinlikte maruz kalmayla ilgili risk konusunda veriler net değildir. Radyasyon maruziyeti farklı şekillerde olabilir. Tanı ve tedavi amaçlı tıbbi prosedürler, nükleer endüstri ve sağlık çalışanları gibi mesleki maruziyet ya da nükleer patlama ve kazalar gibi afet durumlarında radyasyon maruziyeti görülebilmektedir.

DSÖ'ye göre yılda 8.5 milyon radyoterapi, 40 milyon nükleer tıp işlemi, 4.2 milyardan fazla tanısal radyoloji işlemi yapılmaktadır [4]. En yüksek radyasyona maruz kalınan tanısal işlem bilgisayarlı tomografidir (BT). Özellikle baş-boyun ve toraks BT görüntülemelerinde ve özofagus floroskopisinde tiroid 5-35 mGy dozlarında radyasyona maruz kalabilmektedir. Tiroid kanserinde risk 10 mGy dozuna kadar sürekli artar, 10-30 mGy arasında dengelenir [5]. 1983-2014 yılları arasında ABD'de 76415 tanısal radyasyona maruz kalınan hasta tarandığında tiroid kanseri açısından düşük risk saptanmıştır [6]. Ancak Han ve ark. yaptığı meta analizde tanısal X-ışını maruziyetinden kaynaklı tiroid kanseri riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [7].

Mesleki radyasyon maruziyeti iş güvenliğinin önemli bir konusudur. Bu sebeple koruma amaçlı dozlar belirlenmiştir. Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP) tarafından önerilen ardışık 5 yıllık değerlendirmede ortalama yıllık doz limiti 20 mSv'dir (yılda 50 mSv aşmayacak şekildedir) [8]. 14 çalışmalık bir analizde özellikle nükleer santral işçilerinin kümülatif doz aralığı 0-2.6 Gy izlenmiştir. Yüksek dozda radyasyona maruz kalınan Hiroshima

ve Nagazaki'deki atom bombası sonrası yapılan, Çernobil kazasında çalışan acil durum işçilerinin değerlendirildiği ve nükleer enerji santrali çalışanlarında yapılan çalışmalarda radyasyonun tiroid kanseriyle ilişkisi saptanamamıştır [9-11].

Mesleki radyasyona maruz kalan, diğer bir grup sağlık çalışanlarıdır. Radyoloji, radyasyon onkolojisi, nükleer tıp, girişimsel radyoloji, kardiyoloji ve cerrahi bilimlerin çoğu olmak üzere büyük bir çoğunluğu iyonize radyasyona maruz kalmaktadır. Yıllık doz miktarı; bölüme, yapılan işleme, işlemin süresine, tecrübeye, kullanılan koruyucu giysiye bağlı olarak değişmektedir. Radyasyon riskini en aza indirmek için kurşun içerikli koruyucu giysiler ve işlem sırasında dozimetre taşıma önerilmektedir. Ancak uzun süreli prosedürler ve uzun yıllar çalışma maruziyeti arttırmaktadır. Kurşun koruma giysilerinin iç ve dış ölçümlerine göre radyasyon dozunda %60-74 arasında azalma görülmektedir [12]. Almanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada işlem başına ortalama tiroid dozu 4,1  $\mu$ Sv olarak belirlenmiştir [13]. Yapılan çalışmalarda korunma kurallarına yeterince uyulmaması bazı çalışanların dozimetrelerini takmayı ihmal etmesi durumlarının olabileceğini ve radyasyon maruziyetinin saptanandan fazla olabileceği belirtilmiştir.

1995-2019 yılları arasında İngiltere'de yapılan bir çalışmada radyolog, kardiyolog, cerrah/anestezistlerin dozimetre ölçümleri değerlendirilmiş; yıllar içinde azalsa da kardiyologların en yüksek maruziyetleri olduğu saptanmıştır [14]. Venneri ve ark. Kardiyak kataterizasyon laboratuvarında çalışanların yılda >6 mSv dozuna maruz kaldığını ve bunun göz ardı edilemeyecek bir risk olduğunu belirtmiştir [15]. El-Sayed ve ark. endovasküler aort cerrahisi sonrası kanda DNA hasarı ve tamiri için spesifik biyobelirteçlerin arttığını gözlemlemiştir [16]. Kirkwood ve ark. ise 2015'te yaptıkları çalışmada floroskopi eşliğinde girişim yapan cerrahların yıllık radyasyon dozunu 10 mSv'nin altında olduğunu ve 35 yıllık kariyer süresinde bile doz limitinin altında kaldığını ifade etmiştir [17]. Her ne kadar sağlık çalışanlarıyla yapılan çalışmalarda maruz kalınan doz miktarı ICRP'nin belirlediği limitin altında kalsa da yaşam boyu atfedilebilir riskin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

2018'de yayınlanan bir Kore çalışmasında 1996-2011 arasında çalışan radyoloji teknisyenlerinin yaşam boyu kanser riski değerlendirilmiştir. Kadın çalışanlar erkeklere göre radyasyona daha az maruz kalmalarına rağmen daha yüksek kanser riski altında oldukları bulunmuştur. Kadınlarda tiroid ve meme kanserinin yaşam boyu atfedilebilir riski en yüksek izlenirken, erkeklerde kolon kanseri saptanmıştır [18]. Yine Kore'de Won Jin Lee ve ark.

girişimsel radyolojide çalışanlarını yaşam boyu kanser riski açısından değerlendirmiş, en yüksek risk tiroid, kolon ve mide kanserlerinde saptanmıştır [19].

Radyasyon maruziyeti olmayanlara göre radyasyona bağlı tiroid neoplazmi olan hastalarda İİAB duyarlılığı daha az ve bu hastalarda yanlış negatiflik daha fazla görülmektedir [20]. Papiller tiroid kanseri radyasyonla ilişkili en sık görülen tiroid kanseridir. Normal popülasyonda papiller tiroid kanserinde BRAF mutasyonu daha sık görülürken radyasyon ilişkili olanlarda RET/PKT mutasyonu prevalansı daha yüksektir [21, 22].

ABD’de 1983-2013 arasında 89.897 radyolojik teknoloji uzmanının mesleki maruziyet ile tiroid kanseri sıklığı değerlendirilmiş. Ortalama kümülatif tiroid dozu 57 mGy saptanmıştır. Çalışmaya katılanların bildirdiği tıbbi özgeçmişleri ve doldurdıkları anketler değerlendirilmiş, toplam 476 (%0.52) tiroid kanseri vakası saptanmış, bunların %87’sinin papiller, %7’sinin foliküler, %6’sının medüller tiroid kanseri olduğu görülmüş. Tiroide alınan doz ile tiroid kanseri arasında ilişki bulunamamıştır [23].

Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu maruz kalınan radyasyon doz ölçümünü ve anket yoluyla kanser gelişimini değerlendirmiştir. Zhang ve ark. radyoloji çalışanlarında anormal tiroid ultrasonografi sonuçlarını değerlendirmiş, 40 yaş üstü olanlarda ve 20 yıldan fazla çalışanlarda artmış risk saptanmıştır [24]. Antonelli ve ark. Radyasyona maruz kalan 44 erkek sağlık çalışanı ile 88 maruz kalmayan kişiyi tiroid ultrasonu ile değerlendirmiş, maruz kalan grupta %41 kontrol grubunda %13 tiroid nodülü saptanmıştır. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve anlamlı bir risk olduğu belirtilmiştir [25]. Bir başka çalışmada radyasyon maruziyeti olan 579 sağlık çalışanına ultrason yapılmış, kontrol grubu olmadan genel popülasyon sıklığı ile karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda kadınlarda daha yüksek oranda nodül saptanmış, ancak maruz kalınan radyasyon dozu ve süresiyle tiroid nodularitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır [26]. İtalya’da Bari Üniversite Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada 444 radyasyon maruziyeti olan ve 614 olmayan sağlık çalışanı tiroid hastalıkları açısından taranmış, istatistiksel olarak radyasyon maruziyeti olan grupta %40’a %29 daha yüksek saptanmış. Aynı çalışmada yapılan tiroid ultrasonografisinde vaka grubunda %29, kontrol grubunda %13 olmak üzere 2 katı tiroid nodülü saptanmış. Tiroid malignitesi ile iyonize radyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır [27].

Ankara Tıp Fakültesi’nde yapılan bir çalışmada, ameliyathanede radyasyona maruz kalan 58 sağlık personeli tiroid ultrasonu ile değerlendirilmiş. Şüpheli görülen lezyonlardan biyopsi yapılmış ve uygun görülenler opere edilmiş. Değerlendirilen 27 nodülden 4’ünde kanser

saptanmış ve bu oran genel toplumun yaklaşık 3 katı bulunmuştur [28]. Başka bir çalışmada 153 radyasyon maruziyeti olan sağlık çalışanlarının taramalarında son 2 yıl içindeki tiroid ultrasonu ile önceki ultrasonu karşılaştırılmış, ikinci ultrasonda düzensiz nodüllerin anlamlı olarak daha sık olduğu izlenmiş [29]. Türkiye’de bu yıl yapılan başka bir çalışmada, 70 radyoloji teknisyeni tiroid nodülü açısından değerlendirilmiş, 10 yıldan fazla maruz kalanlarda anlamlı olarak daha fazla nodül saptanmış [30].

Literatür, sağlık çalışanlarının maruz kaldığı radyasyon ile tiroid kanseri arasındaki pozitif korelasyon konusunda kesin bir netlik sağlamamaktadır. Bu çalışma, radyasyona maruz kalan sağlık çalışanlarının tiroid ultrasonografilerinin incelenmesi yoluyla tiroid nodülü sıklığı ve tiroid kanseri oranının, radyasyona maruz kalmayan sağlık çalışanlarını içeren bir kontrol grubu ile karşılaştırılmasını ele alacaktır.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Radyasyon

#### 4.1.1. Radyasyon Tanımı ve Sınıflandırılması

Çekirdekteki proton ve nötron sayısı dengeli olmayan atomlara radyoaktif atom denir. Bu dengesizlik nedeniyle atom daha kararlı bir yapıya geçmek için bir enerji açığa çıkarır, bu enerjiye radyasyon (ışınım) denir. Günlük hayatta pek çok ortamda radyasyona maruz kalınmaktadır. Radyasyonlar doğal ve yapay olarak ikiye ayrılır [31].

##### 4.1.1.1. Doğal Radyasyon

Doğada kendiliğinden var olan radyasyona doğal radyasyon denir. Her gün vücut yüzeyinden, solunumla ve aldığımız gıdalarla sindirim sistemimizden iç ışınlanmaya maruz kalınmaktadır. Kozmik ışınlar, yer kabuğundaki, gıdalarda ve sulardaki radyoaktif maddeler doğal kaynaklara örnektir. Kayalarda ve toprakta bulunan radon gazı doğal radyasyonların başında gelir, akciğer kanserinin önemli etkenlerinden biridir. Kozmik ışınlarla bağlı radyasyon deniz seviyesinden yükseğe çıkıldıkça artar. Deniz seviyesinde haftada 2-2,5 mRem radyasyon alınırken, Avrupa'daki en yüksek dağ olan Mont Blanc'ta haftada 4-5 mRem radyasyon alınır. Bu nedenle pilotlar mesleki radyasyona maruz kalırlar. Doğal radyasyonlar nedeniyle fark etmeden her gün binlerce hücremizde değişiklik ortaya çıkar ve ölürler. Hücre yenilenmesi ve ölümü arasındaki denge bozulunca radyasyonun etkileri çıkmaya başlar [32].

##### 4.1.1.2. Yapay Radyasyon

Teknolojik ilerleme ile insanlar tarafından oluşturulmuş radyasyona ise yapay radyasyon denir. Yapay radyasyon hayatımıza 1895'te Wilhelm C. Röntgen'in X-Işınlarını keşfetmesiyle girmiştir. Tanı ve tedavi amaçlı tıbbi prosedürler, nükleer santraller, atom bombası, televizyonlar, duman detektörleri, fosforlu saatler yapay radyasyon kaynaklarıdır. Tıptaki ilerlemelerle artık daha çok insan yapay radyasyona maruz kalmakta. Yapay radyasyonla halkın maruz kaldığı yıllık radyasyon dozunun dünya ortalaması 0.3 mSv'dir [33]. Sağlık çalışanlarının maruz kaldığı radyasyon tanı ve tedavi amaçlı kullanılan yapay radyasyon kaynaklarıdır.

#### 4.1.1.3. İyonize Olmayan Radyasyon

Non-iyonize radyasyon düşük enerjili, zararlı etkileri daha az olan radyasyon türüdür. Örnek olarak kızılötesi ışık, görünür ışık, morötesi ışık, radyo dalgaları ve mikrodalgaları verilebilir. Bunların da zararlı etkileri görülebilmektedir. Ciltte erken yaşlanma, yanıklar, gözde retina ve kornea tabakasında yanıklar, katarakt, makula dejenerasyonuna yol açabilmektedir [34].

#### 4.1.1.4. İyonize Radyasyon

İyonize radyasyon ise elektron kopararak iyon oluşmasına neden olan radyasyondur ve yüksek enerjiye sahiptir. Atomlardan salınan bu enerji parçacık (alfa ışını, beta ışını, nötronlar) ve dalga (X ışınları, gama ışınları) yapısında olabilir (Tablo 4.1) [4].

**Tablo 4.1.** Radyasyon Tipleri

| İyonize Radyasyon |              | İyonize Olmayan Radyasyon |
|-------------------|--------------|---------------------------|
| Parçacık Yapısı   | Dalga Yapısı | Dalga Yapısı              |
| Alfa              | X-Işını      | Radyo Dalgaları           |
| Beta              | Gama Işını   | Mikrodalga                |
| Nötronlar         |              | Kızılötesi Işıklar        |
|                   |              | Görünür Işık              |

#### 4.1.2. Radyasyon Doz Birimleri

Radyasyonun etkisi; cinsine, maruziyet şekline, maruz kalınan süreye ve miktarına bağlı olarak değişmektedir. Radyasyonun güvenilirliğini ve zararlı etkilerini tanımlayabilmek için ölçü sistemleri geliştirilmiştir. Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi olan ICRU tarafından klasik birimler olarak ilk defa tanımlandıktan sonra, 1986 yılında SI (Le Syst me International d'Unit s) tarafından tanımlanan birimlere geçilmiştir.

##### 4.1.2.1. Aktivite

Birim zamanda radyoaktif bir maddenin bozunma miktarıdır. Klasik sistemde birimi Curie (Ci), SI birimi Bequerel (Bq)'dir.

#### **4.1.2.2. Işınlama Dozu**

X-ışınlarının yaratacağı etkinin büyüklüğünü ifade eden bir kavramdır. Işınlama dozu klasik birimi “Röntgen” (R), SI birimine göre ise “Coulomb/ kilogram”dır (C/kg).

#### **4.1.2.3. Soğurulan Doz**

Radyasyon enerjisinin ortamda iyonizasyon nedeniyle enerji olarak depolandığı miktara soğurulan doz denir. Klasik birim olarak “rad” (Radiation Absorbed Dose), SI birimi olarak “Gray” (Gy) kullanılmaktadır.

#### **4.1.2.4. Doz Eş Değeri**

Soğurulan doz ile kalite faktörünün çarpımıdır. Radyasyon çeşidine göre yaratılan biyolojik etkiyi ifade eder. Kullanılan SI birimi “Sievert” (Sv), eski birimi Rem’dir

#### **4.1.2.5. Etkin Doz**

Doku ve organların ani miktardaki radyasyona maruziyet sonrası etkilenmeleri farklıdır. Her dokunun aldığı eş değer doz doku ağırlık faktörü ile çarpılarak çıkan sonuç tüm vücudun aldığı etkin dozu verir, birimi Sv’dir [33].

#### **4.1.3. Radyasyonun Biyolojik Etkileri**

1895 yılında X-Işınlarının keşfedilmesinden 1 yıl sonra radyasyonun ilk etkileri görülmeye başlandı. Diş hekimi Friedrich Otto Walkhoff ilk dental röntgen çekimlerini yapmış olup bazı hastalarının daha sonra saç dökülmeleri olduğunu fark etmiştir. Yine aynı yıl ilk cilt yanıkları raporlanmaya başlanmış [35]. 1902 yılında X-ışınlarına bağlı ilk kanser vakası tanımlanmış. 1911 yılından sonra özellikle radyasyon çalışanlarında lösemi ve kanser vakalarında artış izlenmiştir [32]. Ölümle sonuçlanan olayların ardından ilk defa 1928 yılında günümüzde Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP) olarak adlandırılan o zamanki adıyla Uluslararası X-Ray and Radyum Koruma Komitesi (IXRPC) toplanmış ve sağlık çalışanlarını korumaya yönelik tavsiyeler yayınlanıp tıbbi kaynaklarla çalışma saatleri sınırlandırılmıştır [8].

1945 yılında Hiroşima ve Nagazaki’ye atılan atom bombalarıyla radyasyonun erken ve geç etkileri geniş bir popülasyonda izlenmiş oldu. Bu yaşanan atom bombası felaketinden sağ

kurtulan kişiler üzerinde yapılan çalışmalar radyasyonun sağlık üzerine etkileriyle ilgili bilgilerimizin büyük kısmının kaynağını oluşturmaktadır [36].

Radyasyonun canlılar üzerindeki biyolojik etkileri soğurulan radyasyonun tipine, dozun miktarına ve maruz kalınan süreye göre değişir. Radyasyonun kendisinden bağımsız olarak etkilenen dokuya göre de etkinin büyüklüğü değişiklik gösterir. Bölünme hızı yüksek olan, olgunlaşmamış hücreler (mide mukozası, epidermisin bazal tabakası hematopoetik hücreler, kök hücreler) radyasyona daha duyarlı hücrelerdir [37].

İyonize radyasyon moleküler düzeyde direkt ve indirekt etkilerle hasar oluşturabilir. Bir atom veya bir hücrenin makromolekülleriyle radyasyonun doğrudan etkileşip elektron koparmasına direkt etki denir. Direkt etki ile DNA gibi bir makromolekülde bağ kırıkları oluşabilir. Bunun sonucunda fosfodiester bağları kırılabilir, pürin halkaları açılabilir hatta DNA'nın tek ya da çift sarmalı kırılabilir. DNA zincirindeki hasarlar doğrudan hücre ölümüne yol açabildiği gibi genellikle tek zincir kırıkları veya nokta mutasyonlar şeklinde ortaya çıkar ve bu tür hasarların tamiri mümkündür. Ancak, onarılamayan hasarlar hücre fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir ve genetik mutasyonlara yol açabilir. DNA onarım mekanizmaları, bu tür hasarları düzeltmek için önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda DNA'nın tek sarmallının çift sarmallıya göre daha kolay kırıldığı gösterilmiştir. Bu sebeple aktif olarak bölünen hücreler daha çok radyosensitiftir. Malign hücrelerin de replikasyon hızı daha yüksek olduğu için radyasyonun bu etkisinden faydalanılarak radyasyon onkolojisi ve nükleer tıp kliniklerinde kanser tedavisinden faydalanılmaktadır.

Radyasyonun vücuttaki diğer moleküllerle etkileşime geçerek serbest radikal oluşturarak hasar vermesine indirekt etki denir. Su molekülleri ile iyonize radyasyonun etkileşmesi sonucu farklı radikaller ortaya çıkar ve bunlar DNA hasarı oluşturur[37, 38]. Radyasyonun yarattığı bu hücrel hasarın etkileri iki grupta incelenir, deterministik ve stokastik etki.

#### **4.1.3.1. Deterministik Etki (Zararlı Doku Reaksiyonları)**

Radyasyon dozu ile ilişkili olup belli bir eşik değeri aşılması durumunda görülen etkidir. Cilt yanıkları, katarakt gelişimi, infertilite deterministik etkilerdendir [33]. Ani radyasyona maruz kalımda 5 Gy'e kadar uygun tedavi yapıldığında kişilerin hayatı kurtarılabilir. Ancak 50 Gy ve üstü radyasyon maruziyetinde tedaviye rağmen ölümle sonuçlanabilir. Radyonüklid tedaviler ve eksternal radyoterapilerde deterministik etki görülebilir. Deterministik etkiden korunmak amacıyla ICRP öncülüğünde ülkemizde de Türkiye Enerji, Nükleer ve Maden

Araştırma Kurumu tarafından bazı dokuların doz sınırları belirlenmiştir (Tablo 4.2). Belirtilen limitlerin geçilmesi ve ayda 2 mSv üzeri radyasyona maruz kalınan durumlarda çalışmaya ara verilir, gerekli inceleme yapılarak tedbirler alınmaktadır.

**Tablo 4.2.** Önerilen doz limitleri

| Limit tipi                | Mesleki                                               | Halk   |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|--------|
| <b>Etkin doz</b>          | 20 mSv (5 yılın yıllık ort.)<br>50 mSv (tek yıl için) | 1 mSv  |
| <b>Yıllık Eşdeğer Doz</b> |                                                       |        |
| Göz                       | 150 mSv                                               | 15 mSv |
| Cilt                      | 500 mSv                                               | 50 mSv |
| El ve ayaklar             | 500 mSv                                               | 50 mSv |

#### 4.1.3.2. Stokastik Etki

Dozdan bağımsız olarak radyasyonun yarattığı etkilerdir. Düşük dozda da ortaya çıkabilir ancak radyasyonun dozu arttıkça ortaya çıkma olasılığı artar. Kanseri gelişimi ve kalıtsal etkiler stokastik etkiye örnektir [31].

Radyasyonun insanlar üzerindeki genetik etkileri üzerine doğrudan çalışma yapılmamıştır. 1920'lerde, Drosophila sineği kullanılarak kalıtsal mutasyonlarla ilgili hayvan deneylerine başlanmıştır. Amerika, Almanya ve Japonya gibi ülkelerde fareler üzerinde deneyler devam etmektedir. İnsanlar üzerinde ise kazazedelerde kanser gelişimi ve sonraki nesillerdeki kalıtsal değişimler incelenmektedir. Atom bombası kazazedelerinin çocuklarında kromozom anormallikleri konusunda belirgin bir artış tespit edilmemiştir. Hayvan deneylerinde ise malformasyon, mutasyon, işlev kaybı ve ölüm gibi olumsuz sonuçlar gözlemlenmiştir. Radyasyondan doğrudan etkilenmeyen DNA hasarları dolaylı yollarla da oluşabilir. Eğer DNA onarım sistemi bu hasarları tamir edemezse hücre ölümü ve mutasyon meydana gelebilir. DNA'nın etkilenme süresi, maruz kalınan radyasyon dozu ile ilişkilidir ve hemen ya da yıllar sonra görülebilir [39].

Yüksek dozda radyasyon maruziyeti sonrası kısa sürede çıkan etkilere radyasyonun erken dönem etkileri denir. Süre birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar değişiklik gösterir. Erken etkiler, genellikle istem dışı ya da kaza sonucu meydana gelen etkiler olup, total vücut ışınlaması sonucu 100 Rad (1 Gy) üzerindeki dozlarda ortaya çıkar. Klinik orta ağır hastalıktan

ölüme kadar değişkenlik gösterir. Bu etkiler akut radyasyon sendromu ve bölgesel radyasyon hasarı olarak iki bölümde incelenebilir.

Vücudun büyük bölümüne yüksek dozda radyasyon alınması sonrası hematopoetik, gastrointestinal, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemlerinin etkilenmesine akut radyasyon sendromu denilmektedir. İlk 48 saat içinde iştahsızlık, yorgunluk, bulantı ve terleme ile başlayan bir prodromal dönemi semptomsuz bir latent dönem takip eder. 2-3 hafta sonra ağır hastalık dönemi başlar. Bu dönemde ateş, enfeksiyon, cilt döküntüleri, saç dökülmesi, diyare, bilinç ve oryantasyon bozuklukları izlenebilir. Bu dönem ölüm ya da iyileşme ile sonuçlanmaktadır [32].

Bölgesel radyasyon hasarı kısa sürede vücudun belirli bir bölgesine yüksek dozda radyasyon maruziyeti ile ortaya çıkan etkilerdir. En çok cilt (el ve parmaklar), gonadlar ve gözler etkilenmektedir. Ciltte eritem, geçici veya kalıcı kıl dökülmesi, ülserasyonlar izlenmektedir. Gonadların etkilenmesi sonucu spermatogenezde bozukluk, erken menopoz, düzensiz ovulasyon görülebilmektedir. Radyasyonun gözde en belirgin etkisi katarakt oluşumu ile çıkmaktadır [40].

Uzun süreli düşük doz radyasyona maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan etkilere radyasyonun geç etkileri denilmektedir. Sıklıkla stokastik etkiler görülmektedir. Yaşamın kısalması, yaşlanmanın hızlanması, kanser oluşumu, genetik hastalıklar uzun dönemde görülen başlıca etkilerdir. Radyasyon ilişkili kanserler arasında löseminin pek çok türü, multipl miyelom, tiroid bezi, meme, akciğer, over, kolon, özofagus ve malign melanoma hariç cilt kanserleri bulunmaktadır [41].

#### **4.1.4. Radyasyon Güvenliği**

Türkiye’de TAEK tarafından 2690 sayılı Yasa ile radyasyondan korunma ve radyasyon kaynaklarının güvenliği ile ilgili kriterlerin konulması, uygulanması ve denetlenmesi sağlanır. Bu konuda temel mevzuat TAEK Yasasına dayandırılarak hazırlanmış olan Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği ve ilgili diğer mevzuatlardır.

Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği’nde maruz kalınacak yıllık dozun 1 mSv değerini geçme olasılığı bulunan alanlar radyasyon alanı olarak tanımlanmıştır. Radyasyon düzeyine göre iki sınıfa ayrılmaktadır.

#### **4.1.4.1. Denetimli Alanlar**

Radyasyon çalışanlarının ardışık beş yılın ortalama yıllık doz sınırlarının 3/10'undan fazla radyasyon dozuna maruz kalabilecekleri alanları ifade etmektedir. Bu alanlara giriş ve çıkışlarda özel denetim uygulanır, radyasyondan korunma amaçlı özel kurallar geçerlidir. Radyasyon varlığını belirtmek için uyarı levhaları bulunması zorunludur.

#### **4.1.4.2. Gözetimli Alanlar**

Radyasyon çalışanlarının yıllık doz sınırlarının 1/20'sinin aşılma olasılığı olup, 3/10'unun aşılması beklenmeyen, kişisel doz ölçümünü gerektirmeyen fakat çevresel radyasyonun izlenmesini gerektiren alanlardır [42].

#### **4.1.4.3. Radyasyondan Korunma İlkeleri**

Radyasyondan koruma amacıyla üç ilke belirlenmiştir. İlki gereksiz maruziyeti önlemek için radyasyon uygulamasının belli bir gerekçesinin olmasıdır. Optimum koşulların sağlanması ve uygulanacak dozun minimumda tutulması ikinci ilkeyi oluşturmaktadır. Son olarak da mesleki ve toplumsal maruziyet için belirlenen doz sınırlarının aşılmamasıdır. Tablo 2’de bu sınırlar belirtilmektedir.

Radyasyon kaynağına yakınlık ve aynı ortamda geçirilen süre arttıkça maruz kalınan doz miktarı da artmaktadır. Bu nedenle maruz kalınan sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önerilmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı yapılan işlemler hem çalışanı hem hastayı koruma amaçlı optimal sürede tamamlanmalıdır. Bu süre çalışanın deneyimine göre değişiklik gösterebilmektedir.

Mesafe ve süreden ayrı olarak radyasyon kaynağının bir bariyer madde ile zırhllanması bir diğer koruma önlemidir. Radyasyonun türü ve enerjisine göre seçilen uygun kalınlıkta bir malzeme ile zararlı etkileri engellenebilmektedir [43].

#### **4.1.4.4. Kişisel Koruyucu Ekipmanlar**

Radyasyon güvenliğinde alan güvenliğinden sonra kişisel koruyucu ekipman ve dozimetre taşınması diğer koruma amaçlı uygulamalardır. Yılda 6 mSv'den fazla etkin doza veya göz merceği, cilt, el ve ayaklar için yıllık eşdeğer doz sınırlarının 3/10'undan daha fazla

doza maruz kalma olasılığı bulunan ortamlar “Çalışma Koşulu A” olarak adlandırılmakta olup bu alanlarda çalışanlarda kişisel dozimetre taşınması zorunludur. Çalışma Koşulu A'daki değerleri aşmayacak şekilde yılda 1 mSv'in üzerinde radyasyon dozuna maruz kalma olasılığı bulunan çalışma koşullarına da “Çalışma Koşulu B” denilmektedir. Bu alanlarda çalışanlara zorunlu olmamakla birlikte dozimetre verilebilir [42]. Dozimetre, maruz kalınan radyasyon dozunu ölçerek çalışanların belirlenen limitler dahilinde kalması için takibi kolaylaştırmaktadır. Kişisel dozimetreye ek olarak girişimsel radyoloji ve floroskopik uygulamalarda çalışanlar el bileği veya yüzük dozimetresi taşır. Üst limiti aşan dozlarda personele sağlık izni verilerek ortamdan uzaklaşması sağlanır.

Direkt veya yansıyan radyasyonlardan korunmak amacıyla kurşun içerikli ekipmanlar yapılmıştır. Kurşunun dansitesi ve atom numarası yüksek olduğu için X ışınımı çok iyi zayıflatmakta olup koruyucu ekipmanlarda kullanılmaktadır. Kurşun önlük, gövde bölümünü özellikle de gonadları koruma amaçlı kullanılmaktadır. Tiroid bezini koruma amaçlı da boyunluk mevcuttur. Her işlemde olmasa da floroskopi, manuel brakiterapi gibi uygulamalarda koruyucu eldiven, gözlük de kullanılan diğer ekipmanlardır. Ayrıca X-ışınlarının direkt gelmesini önlemek için de kalıcı veya seyyar kurşun paravanlar kullanılmaktadır. Bu koruyucu ekipmanların düzenli aralıklarla kontrollerinin sağlanması kırıma bozulma halinde yenilerinin temin edilmesi gerekmektedir. [44]. Kurşun koruma giysileri giyilmesine rağmen iç ve dış ölçümleri arasında belli bir fark olup radyasyon maruziyeti tamamen engellenememektedir. Kurşun boyun kalkanı, tiroid bezine etkili doz miktarını 2,5 kat azaltabilmekte ve toplam maruziyette neredeyse %50 oranında azalma sağlayabilmektedir. Bu nedenle koruyucu ekipmanların düzenli kullanımı ve bakımı önem arz etmektedir.

Radyasyon çalışanlarının yönetmelik gereği yılda bir kez sağlık taramasından geçmeleri gerekmektedir. Bu taramada semptom sorgusu, cilt bulguları, organomegali, lenf adenopati varlığının değerlendirildiği fizik muayene yapılmaktadır. Tam kan değerlerine bakılmakta ve katarakt için göz muayenesi yapılmaktadır. Bazı kurumlarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi de tarama kapsamında yapılmaktadır. Radyasyon ortamında çalışanların eğitimi de güvenlik tedbirlerinde büyük yer kaplamaktadır. Ancak çalışanların yeterli farkındalıkta olmadığına yönelik veriler mevcut. Çalışanlara eğitimler verilmesi ve bu eğitimleri belli aralıklarla tekrarlanıp bilgilerin yenilenmesi önerilmektedir [45, 46]

#### 4.1.5. Sağlık Alanında Radyasyonun Kullanımı

Radyasyon tıbbi olarak tanı ve tedavi amaçlı olarak pek çok alanda kullanılmaktadır. X-ışınları kullanılarak çekilen direkt grafler tanısal anlamda ilk kullanılan işlemdir. DSÖ'ye göre yılda 8.5 milyon radyoterapi, 40 milyon nükleer tıp işlemi, 4.2 milyardan fazla tanısal radyoloji işlemi yapılmaktadır.

Nükleer tıp uygulamalarında, hastalara enjeksiyon, yutma veya soluma yoluyla az miktarda radyoaktif madde verilir. Bu radyoizotoplar, gama ışını yayarak gama kameraları ile tespit edilip görüntüleme kullanılır. Görüntüleme için ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) cihazları kullanılır. Tedavi amaçlı nükleer tıp uygulamalarında, daha yüksek dozlarda radyofarmasötik kullanılmaktadır. Hipertiroidi, tiroid kanserleri, nöroendokrin tümörler, prostat kanseri ya da karaciğer tümörlerinin tedavisinde sık kullanılan bir tedavi tercihidir [47].

Radyasyon onkolojisi, kanser tedavisinde kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini durdurmak amacıyla yüksek dozda hedeflenmiş radyasyon kullanır. Eksternal (dış ışın) radyasyon, vücudun dışındaki kaynaklardan tümörleri hedeflemek için iyonlaştırıcı radyasyon kullanılan bir tedavi yöntemidir. Elektron lineer hızlandırıcılar sayesinde fotonlar üretilir. Bu fotonlar, vücuttan geçerken tümöre maksimum dozu verirken çevredeki sağlıklı dokulara mümkün olan en düşük dozu iletmek için yönlendirilir. Brakiterapide ise radyoaktif maddeler, hedef dokunun yakınlarına veya içine yerleştirilerek yüksek dozda iç radyasyon uygulanır. Bu yöntem, dış ışın radyasyonu ile ulaşılması zor olan daha yüksek dozları, daha küçük ve spesifik bir alanda hedeflemeyi sağlar. Brakiterapi, kanser tedavisinde etkili bir iç radyasyon türüdür ve tedavi bölgesinin daha hassas şekilde hedeflenmesine imkan tanır [48].

Tıbbi görüntüleme işlemlerinden manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi hariç diğerlerinin hepsinde gama veya X ışınlarından faydalanılmaktadır. Hastane içinde bu kadar yaygın kullanımları nedeniyle bu alanlarda çalışan sağlık çalışanları radyasyon açısından risk altında kalmaktadır. Sağlık çalışanları içinde radyasyon maruziyeti olarak ilk akla radyoloji, nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi gelse de en çok radyasyona maruz kalınan bölümün kardiyoloji anjiyografi ünitesi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [14]. Bunların dışında anestezi, ortopedi, üroloji, beyin ve sinir cerrahisi, genel cerrahi bölümlerinde de skopi ile yapılan ve anjiyografik işlemler nedeniyle radyasyona maruziyetleri bulunmaktadır.

#### 4.1.5.1. Röntgen

Röntgen ilk kullanılan görüntüleme yöntemlerindendir. Röntgen cihazı, vücuda farklı oranlarda geçen X-ışınları kullanarak fotoğraf plağı ya da floresan ekran üzerinde sabit veya canlı görüntüler oluşturur. Sıklıkla kemik patolojileri, akciğer patolojilerini görüntülemek için kullanılmaktadır [49]. Genel durumu kötü ayağa kalkamayacak olan özellikle yoğun bakım hastaları için yatak başına gelen mobil röntgen cihazları da vardır. Mobil cihazlar kullanılırken odadaki diğer kişiler güvenliği için dışarı çıkarılır ve kurşun paravanlar ile korunma sağlanmaktadır.

#### 4.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT tarayıcıları, vücut içindeki farklı dokuların X-ışını ışınlarını ne kadar soğurduğunu ölçerek, dönen bir X-ışını tüpü ve bir dizi dedektör kullanır. Bu tüp ve dedektörler, hastanın girdiği gantri adı verilen oyuk bölgesinin çevresinde yer alır. Cihaz, farklı açılardan çok sayıda X-ışını ölçümü yapar ve bu veriler, vücudun kesitsel görüntülerini oluşturmak için bilgisayar ortamında tomografik yeniden yapılandırma algoritmaları ile işlenir. Teknolojinin ilerlemesiyle, BT çekim süreleri kısalmış, alınan kesit sayıları artmış ve kesit kalınlıkları incelemiş, hatta üç boyutlu BT görüntüleri elde edilebilmeye başlanmıştır [50]. BT’de hastalar, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek dozlarda radyasyona maruz kalır. Koroner BT anjiyografide efektif doz 16 mSv olup diğerlerinden yüksektir (Tablo 4.3) [51].

**Tablo 4.3.** Tanısal tetkiklerin efektif doz düzeyi

| Tanısal Görüntüleme    | Tipik Efektif Doz (mSv) |
|------------------------|-------------------------|
| PA Akciğer Filmi       | 0.02                    |
| Intravenöz Ürografi    | 3                       |
| Baryum Enema           | 8                       |
| Kranial BT             | 2                       |
| Toraks BT              | 7                       |
| Abdomen BT             | 8                       |
| Koroner BT Anjiyografi | 16                      |

*BT: Bilgisayarlı tomografi, PA: Posteroanterior*

#### 4.1.5.3 Mamografi

Meme dokusundaki yapısal değişiklikleri göstermek için mamografi kullanılmaktadır. Meme dokusunun ince olması ve X-ışınının çok yakın mesafeden uygulanması nedeniyle düşük

enerjili X-ışınları ile görüntü oluşturulmaktadır. Konvansiyonel ve dijital mamografi olarak çeşitleri bulunmakta. Dijital mamografi sayesinde günümüzde çekim süreleri azalmış görüntü kalitesi artmıştır [52].

#### **4.1.5.4. Anjiografi**

Anjiografi, damar sisteminin anatomik ve yapısal detaylarını görüntülemek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Özellikle kalp odacıkları da dahil olmak üzere damar yapıları, periferel venden enjekte edilen kontrast maddeyle ve X-ışınlarıyla yansıtılarak görüntülenir. Bu yöntem, damar duvarının iç yapısını ve lümen boyunca kan akışını gösterir. Günümüzde, BT ve MR anjiografi de konvansiyonel anjiografinin yerini almış olsa da, koroner arter hastalıkları, serebral anevrizmalar, akut inme, abdominal aort anevrizması, aort diseksiyonu ve mezenter iskemisi gibi bir dizi hastalığın tanı ve tedavisinde konvansiyonel anjiografi hala önemli bir rol oynamaktadır [53].

#### **4.1.5.5. Floroskopi**

Floroskopi, X-ışınlarının vücuttan geçerek incelenen bölgenin hareketlerinin gerçek zamanlı görüntülerini elde etmeye yarar. Bu sayede muayene veya işlem sırasında görüntüleri anlık takip etmeye olanak sağlamaktadır. Gastrointestinal sistem incelemesinde baryum enema, kadın iç genital organları için histerosalpingografi, üretra ve mesane için retrograd üretrosistogram kullanılmaktadır [54].

C kollu floroskopi ise cerrahi işlemler sırasında anlık görüntü almayı sağlayan C şeklinde tasarlanmış bir çeşiddir. Genellikle ortopedi, beyin cerrahisi, üroloji gibi cerrahi branşlarda kullanılmaktadır. Endoskopik retrograd pankreatografi (ERCP) işlemi sırasında da yine görüntü almak için floroskopiden faydalanılmaktadır [55].

#### **4.1.5.6. Kemik Mineral Dansitometrisi**

Kemik mineral dansitesi (KMD), kemiklerin güç ve yoğunluğunun bir ölçüsüdür ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının erken teşhisi ve takibi için çok önemlidir. Röntgen gibi konvansiyonel radyografik uygulamalar, kemik yapısını ve kırıkları görüntülemekte faydalı olsa da, kemik mineral kaybı gibi durumların erken tanısını koymada yetersiz kalabilir. Kemik mineral dansitesi ölçümü, osteoporoz gibi hastalıkların teşhisinde kritik rol oynar. Zaman içinde farklı yöntemler kullanılsa da Dual Energy X-ray Absorpsiyometri (DEXA) günümüzde en

modern ve yaygın kullanılan ölçüm yöntemidir. DEXA, iki farklı X-ışını enerjisi kullanarak kemik mineral yoğunluğunu ölçer. Diğer yöntemlere göre çok düşük radyasyon yoğunluğu ve yüksek görüntü çözünürlüğü vardır [56].

#### **4.1.5.7. Radyonüklid Görüntülemeler**

Nükleer tıp, tanısal ve tedavi edici amaçlarla, radyofarmasötik maddelerin kullanıldığı bir görüntüleme ve tedavi yöntemidir. Bu alanda, hastaların enjekte edilmiş, yutturulmuş veya solutulmuş radyofarmasötik ajanlar aracılığıyla, organların ve dokuların fizyolojik aktiviteleri incelenir. Bu maddeler, radyoaktif izotoplar içerir ve belirli bir organ ya da dokuda toplanarak radyasyon yayarak, çeşitli dedektörler yardımıyla algılanıp görüntüye aktarılır. Sintigrafi olarak adlandırdığımız bu görüntüler SPECT ve PET cihazlarıyla elde edilmektedir. En sık kullanılan radyonüklidler Teknesyum-99m (Tc-99m) ve Galyum-68 olup Kriptin-81m, Rubidyum-82, Karbon-11, Nitrojen-13, Oksijen-15, Ksenon-133, Molibden-99 ve İyot-131 diğer sık kullanılan radyonüklidlerdir [47]. SPECT cihazında radyofarmasötik maddelerin yaydığı gama ışınları farklı açılardan taranarak 2 boyutlu görüntüler elde edilir ve bu görüntüler BT ile 3 boyutlu tomografik görüntülere dönüştürülmektedir [57]. PET/BT tek seansta hem PET tarayıcısı hem de BT tarayıcısını bir gantride birleştiren ve görüntüleri süperpoze edilmiş tek bir görüntüye dönüştürme tekniğidir [58].

## **4.2. Tiroid Bezi**

### **4.2.1. Tiroid Bezi Anatomisi**

Tiroid bezi boyunda C5-T1 vertebralar seviyesinde trakeanın önünde yer almaktadır. Kalkan şeklinde, istmus denilen bir kısımla birbirine bağlı iki lobdan oluşmaktadır. Erkeklerde daha ağır olmak üzere yaklaşık olarak 10-20 gram ağırlığındadır. Lobların her birinin uzunluğu yaklaşık 5cm, eni ve kalınlığı 2cm olup kadınlarda 10-15 ml erkekler için 12-18 ml boyutlarındadır. Sternothyroid ve sternohyoid kaslarının derininde yer almaktadır. Toplumun yaklaşık yarısında piramidal lob denilen genellikle istmustan yukarı uzanan bir yapı bulunmaktadır.

Tiroid bezinin yoğun bir vasküler yapısı bulunmaktadır. 3 arter ve 3 venden kanlanması sağlanır. Superior tiroid arter, external karotis arterden çıkarak tiroid bezinin üst tarafına ulaşır. Inferior tiroid arter, subklavian arterin birinci kısmından, tiroservikal turunkusundan kaynaklanır ve karotis bezinin arkasından tiroid bezinin alt kısmına ulaşır. Tiroid ima arteri

sabit değildir ve genellikle arkus aorta ya da brakiosefalik arterden çıkar. Superior tiroid ven tiroid bezinin üst polünü drene eder ve internal juguler vene boşalır. Inferior tiroid venler, tiroid bezinin alt polünden başlayarak brakiosefalik vene drene olur. Tiroid bezinin sempatik uyarımı, süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan gelen sempatik liflerle sağlanır. Parasempatik uyarı ise nervus Vagus tarafından sağlanır [59].

Tiroid bezi, ince bağ dokusundan oluşan bir kapsül ile çevrilmiştir. Bu kapsülden çıkan septalar aracılığıyla tiroid bezi, lobüllere ayrılır. Her bir lobül içerisinde, tiroid bezinin fonksiyonel ve yapısal üniteleri olan foliküller bulunur. Foliküller küre şeklindedir ve çevresi, foliküler hücreler adı verilen, kübik epitel hücreleri ile sarılıdır. Endodermden köken alan bu foliküler hücreler, tiroid hormonlarını salgılar. Dolaşımdaki en yaygın hormonlar tiroksin (T4) ve daha az miktarda bulunan triiyodotironin (T3)'dir. Tiroid foliküllerinin arasında parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. Bu hücreler, nöral krest kökenlidir ve kalsitonin adlı, polipeptid bir hormon salgırlar. Kalsitonin, kalsiyum metabolizması üzerinde rol oynar [60].

#### 4.2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid hormonları yetişkinlerde metabolik aktivitenin en önemli belirleyicilerindendir. Biyolojik aktif olarak tiroksin (t4) ve triiodotironin (T3) olmak üzere iki çeşit tiroid hormonu bulunmaktadır. T4 sadece tiroid bezinde üretilir, T3 ise tiroid bezi dışında diğer pek çok dokuda T4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır. Tiroid bezinde üretilen bu iki hormon tiroglobulin denen glikoprotein içinde depolanmaktadır. Kandaki hormon seviyesi hassas bir regülasyon mekanizması ile kontrol edilmekte olup ihtiyaç halinde bu depolardan hızlıca salgılanmaktadır [61].

**İyot Alımı ve Taşınması:** İyot tiroid hormon sentezinde önemli bir esansiyel elementtir ve sadece dışarıdan alınmaktadır. İyot açısından zengin besinler deniz mahsülleri, süt ürünleri ve bazı sebzelerdir. İyot eksikliğine bağlı tiroid hastalıkları nedeniyle pek çok ülkede tuzlar iyotlanmaktadır, bu iyotlu tuzlar yaklaşık 45-80 µg/g içermektedir. İyot eksikliği üriner iyot atılımı ile ölçülmektedir. Hafif eksiklik 50-99 µg/L, orta eksiklik 20-49 µg/L ve ağır eksiklik <20 µg/L idrar iyotu görülmektedir. Günlük önerilen iyot dozu erişkinlerde 150 µg, gebelik ve laktasyon döneminde 220-290 µg olarak kabul edilmektedir. Diyetle alınan iyot iyodür olarak emilerek ekstrasellüler sıvıda dağılır. Vücuttaki diğer iyot kaynakları tiroid bezinden salınan ve T4'ün T3'e dönüşümü sırasında ortaya çıkan iyottur [62].

Sodyum/iyodür simporteri (NIS) foliküler hücrenin bazolateral zarında bulunup, aktif transport ile iyodürü sodyumla birlikte hücre içine almaktadır. Sodyum- potasyum ATPaz pompası ile hücre içi sodyum gradiyenti korunmuş olur. Sonraki aşamada iyodür sitoplazmadan tirozin apikal tarafına pasif olarak taşınır[63].

**Organifikasyon:** İnorganik iyot, tiroid folikülünün ortasında bulunan tiroglobulin (TG) molekülüne bağlanır. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimi yardımıyla oksidasyon sonucu organik iyot haline gelir. İyot organifikasyonu tamamlandığında, iyot TG'deki tirozin aminoasitlerine bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. Tiosiyonat, perklorat ve nitrat gibi maddeler iyot organifikasyonunu engeller.

**Hormonların Salınımı:** Tetra-iyodotironin (tiroksin, T4) oluşumu, iki diiyodotirozin (DIT) molekülünün birleşmesiyle gerçekleşir. Diğer yandan, 3,5,3'-triiodotironin (T3) veya 3,3',5'-triiodotironin (rT3) üretimi, bir monoiyodotirozin (MIT) molekülü ile bir DIT molekülünün birleşmesiyle meydana gelir. T3, tiroid hormonunun aktif formudur, rT3 ise inaktif bir formdur. Hormonlar meydana geldikten sonra tiroglobulin kolloidal damlacıklar şeklinde T4 ve T3'ü serbest bırakmak için lizozomlara geri alınır. Proteolizis sonrası T4 ve T3 dolaşıma verilir. Birleşmeyen MIT ve DIT'ler ise deiyonize edilir [64].

#### 4.2.3. Tiroid Hormon Sentezi Regülasyonu

Tiroid hormon salgısı hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından yönetilmektedir. Hipotalamus, hipofizi tirotropin (TSH) salgılaması için uyaran tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) üretir. Hipofiz bezine TRH, portovenöz dolaşım yoluyla ulaşmaktadır. TSH, tiroid bezindeki hücre sayısını ve vaskülarizasyonu artırmakla birlikte, tiroid hormon sentez ve salınımını da uyarır. Bu hormonların %85-90'ını T4 geri kalanını T3 oluşturmaktadır. T3, biyoaktif bir hormon olup ve büyük ölçüde deiyodinazların etkisi altındadır. T4'ün periferik dönüşümünden üretilir. T4 ve T3'ün %99'dan fazlası, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin ve albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlanır. Sadece çok küçük bir kısmı serbest formda dolaşır. Serbest hormonlar, hedef hücrelerin çekirdeklerinde bulunan tiroid reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir.

Tiroid hormonlarının kan seviyeleri arttıkça, bu hormonlar hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feedback etkisi yapar. Ayrıca, T3, TRH salgılamasını doğrudan inhibe ederek bu mekanizmayı güçlendirir. Tiroid bezi otoregulasyon yeteneği sayesinde, düşük iyot alımı durumunda T3 üretimini artırarak iyot eksikliğini dengelemeye çalışır. İyot fazlalığı durumunda

ise tiroid, hormon üretimini azaltır. Aşırı iyot alımında, iyodür taşınması, peroksit üretimi ve tiroid hormon sentezi engellenir. Bu olaya Wolff-Chaikoff etkisi denir. Epinefrin ve HCG tiroid bezini uyarırken glukokortikoidler tiroid bezini inhibe eder. Ağır hastalık, kronik stres ,gebelik gibi durumlar da aksta adaptif değişikliklere yol açabilir [65].

#### **4.2.4. Tiroid Hormonlarının İşlevleri**

Tiroid hormonları, vücuttaki neredeyse her organ ve sistemi etkileyen güçlü biyolojik ajanlardır.

- Bu hormonlar, intranükleer reseptörlere bağlanarak metabolik hız ve termogenezi (ısı üretimi) artırmak için gen ekspresyonunu artırır. Bu sayede, enerji harcaması ve ısı üretimi artarak vücutta temel metabolik süreçler hızlanmaktadır.
- Kardiyak output, kontraktilite, kalp debisi ve strok volümü artırmak amacıyla beta-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Bu etkiler, kalbin daha güçlü ve hızlı pompalamasını sağlar.
- Solunum merkezini uyararak oksijenasyonu artırır, böylece vücuda daha fazla oksijen sağlanır.
- Tiroid hormonları, tip 2 kas liflerinin gelişimini artırarak kas kütlesi ve fonksiyonlarını destekler.
- Tiroid hormonları, bazal metabolizma hızını artırır. Bu, vücudun dinlenme halinde daha fazla enerji harcamasına neden olur. Ayrıca, sodyum- potasyum ATPaz enziminin gen ekspresyonunu artırarak solunum hızı ve oksijen tüketimini artırır.
- Karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenlenmesinde de tiroid hormonlarının rolü vardır. Glukoneogenez ve glukoz emilimini artırır. Glikojen sentezini de arttırarak glukozun depolanmasına katkı sağlar. Kan glukoz seviyesini doğrudan etkilemek yerine, glukoz üretimi ve kullanımını arttırarak dolaylı bir etki gösterir [66].

#### **4.2.5. Tiroid Hastalıkları**

##### **4.2.5.1. Hipotiroidizm**

Hipotiroidi, tiroid sentez yolağındaki bir bozukluk nedeniyle tiroid hormon eksikliği veya etkisizliği ile ortaya çıkan metabolik yavaşlama ile seyreden bir hastalıktır. Genellikle hastalığa özgü belirti ve bulguların olmaması nedeniyle laboratuvar tetkikleriyle tanı konulur.

Primer hipotiroidi, tiroid bezinin yetersiz çalışmasından kaynaklanan bir durumdur. Serumda yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyleri izlenir. TSH değeri yüksekken sT4'ün normal olduğu durumda subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır.

Santral hipotiroidi de ise T4 düşüklüğü yanında TSH düşük veya normal saptanabilir. Santral hipotiroidi, TSH yetersizliğine bağlı olduğunda sekonder hipotiroidi, TRH yetersizliğine bağlı olduğunda tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır [67].

Hipotiroidizm sıklığı popülasyona göre değişmekle birlikte ABD'deki NHANES III çalışması verilerine göre, 12 yaş ve üzeri popülasyonda aşikâr hipotiroidizm prevalansı %0.3 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada subklinik hipotiroidi sıklığı ise %4.3 bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre 5-8 kat daha sık görülmektedir. Kadınlardaki yıllık insidans 1000'de 3.5 iken erkeklerde 0.6 olarak verilmektedir [68].

Hipotiroidiye bağlı semptomlar pek çok hastalıkta da izlenebilen semptomlar olsa da;

- Yorgunluk, soğuk intoleransı, kilo alma, konstipasyon, ciltte kuruluk, seste kabalaşma, konuşmada yavaşlama, miyalji, ödem, adet düzensizlikleri ve depresyon hipotiroidide görülebilen semptomlardır.
- Fizik muayene sırasında guatr, bradikardi, diyastolik hipertansiyon, dilde büyüme gibi bulgular saptanabilir.

Bazı hastalıklar ve koşullar hipotiroidizm açısından risk oluşturabilmektedir. Otoimmün hastalıklar beraber görülme eğilimindedir. Bu sebeple otoimmün hastalık varlığı tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmeyi gerektirir. Bunun dışında aile hikayesi, baş boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, hipofiz veya hipotalamik bozukluklar, kanser nedeniyle immunoterapi almış kişiler hipotiroidizm açısından riskli olup değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hipotiroidi vakalarının %99'dan fazlasını primer hipotiroidi oluşturmaktadır. Primer hipotiroidinin de en yaygın sebebi kronik otoimmün tiroidittir (Hashimoto tiroiditi). Hipotiroidinin etyolojisini belirlemek tedavi kararı açısından önemlidir.

Hashimoto tiroiditi genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerle de tetiklenebilen bir hastalıktır. Viral enfeksiyonlar, ilaçlar (amiodaron, alfa interferon, interlekin 2), selenyum eksikliği, sigara, metaller ve kronik hepatit C etyopatogeneizde rol oynamaktadır. Uzun süreli iyot maruziyetinin de otoimmüniteyi tetiklediğine dair kanıtlar mevcuttur.

Hashimoto hastalığında anti-tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) %90 hastada, anti-tiroglobulin antikorları (anti-Tg) %2-50'sinde pozitif izlenebilmekte ve antikor aracılı sitotoksikite ile tiroisitlerin ölümüne yol açmaktadır. Ayrıca %10 olguda TSH reseptör antikoru pozitifliği de görülmektedir.

Hashimoto tiroiditi bezin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle ağrısız guatr ile seyretse de bezin atrofik olduğu vakalar da görülmektedir. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır. En sık kronik atrofik gastrit, vitiligo ve romatoid artit ile görülmektedir. Tanı anında hastaların %75'i ötiroid, %25'i subklinik ya da aşık hipotiroidi olarak izlenmektedir. Nadiren haşitoksikoz denilen geçici hipertiroidi dönemi olabilmektedir [69].

Sessiz ve subakut tiroidit geçici hipotiroidi yapabilmektedir. Total tiroidektomi sonrası hastalar ömür boyu levotiroksin tedavisi almak zorundadırlar. İlaçlara bağlı gelişen hipotiroidide ilacın kesilmesiyle tablo düzelebilmektedir. Amiodarone ve lityum etyolojide iyi bilinen ilaçlardır. Günümüzde immün checkpoint inhibitörlerinin kullanımının artmasıyla primer ve sekonder hipotiroidiye sebep oldukları gözlenmektedir [70]. Multiple Skleroz tedavisinde kullanılan alemtuzumab'ın yüksek hipotiroidi prevelansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [71].

Radyoaktif iyot tedavisi ve baş-boyun kanserleri için radyoterapi görmüş olmak diğer iyatrojenik hipotiroidi sebeplerindendir. Hipotiroidizmin gelişmesi tedaviden çok daha sonraki dönemlerde ortaya çıkabilmektedir.

İyot eksikliği de hipotiroidinin önemli sebeplerinden biridir ve tüm dünyada yaygınken, 1990'lardan sonra tuzların iyotlanmasıyla büyük ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte iyotlama programlarını takiben otoimmün tiroid hastalıklarında artış olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır [72]. İyot eksikliği gibi yüksek dozda iyot alımı da hormon sentezinde organifikasyon basamağını inhibe ederek hipotiroidiye yol açmaktadır. Buna Wolff-Chaikoff etkisi denilmektedir [73].

Santral hipotiroidi sebepleri arasında hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniofarinjioma vs.), inflamatuvar (lenfositik, granümatöz), infiltratif hastalıklar, hemorajik nekroz (Sheehan sendromu), cerrahisi veya ışınlanması söylenebilir. TSH düzeyi düşük, normal, nadiren de hafifçe yüksek olabilmektedir bu nedenle serum sT4 düzeyi

düşüklüğünün gösterilmesi önemlidir. Santral hipotiroidi tanı sürecinde diğer hipofizer hormon düzeylerinin bakılması ve gerekirse görüntüleme yöntemleri kullanılması önerilir.

Aşkar hipotiroidide ve TSH düzeyinin 10 mU/L üzerinde olduğu olgularda levotiroksin replasman tedavisi başlanmalıdır. Başlangıç doz düzeyi 1.2-1.6 µg/kg olup tiroid dokusu olmayan ve santral hipotiroidi hastalarında daha yüksek dozlarda tedaviye başlanması gerekebilir. Santral hipotiroidili hastalarda adrenal yetmezlik de eşlik ediyorsa tedaviye öncelikle glukokortikoid eklenmelidir [69].

#### **4.2.5.2. Hipertiroidizm**

Hipertiroidizm tirod hormonunun fazla üretimiyle ilişkili bir sendromu kapsar. Tirotoksikoz ve hipertiroidi birbirinin yerine kullanılsa da aynı anlamı taşımazlar. Kaynağından bağımsız olarak fazla tiroid hormonunun ortaya çıkardığı klinik bulgulara tirotoksikoz denir [74].

ABD'de hipertiroidizm prevalansı %1.3 olup %0.5'i aşkar hipertiroididir [68]. Avrupa'da yapılan bir metaanaliz sonucu hipertiroidi prevalansı %0.75 saptanmıştır [75]. Kadınlarda daha sıktır ve yaşla sıklığı artmaktadır. Graves, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom sık görülen sebeplerdendir [74].

Aşkar hipertiroidide TSH baskılı, sT4 ve/veya sT3 yüksek izlenir. Serbest hormonların normal TSH'nın baskılı olduğu duruma ise subklinik tirotoksikoz denmektedir. Yıkıma bağlı sebeplerde sT4 ön planda yükselirken, bezde üretimin arttığı durumlarda T3 yüksekliği beklenir. TSH düzeylerinin beklenenin tersine normal veya arttığı durumlarda ise sekonder hipertiroididen bahsedilir [69]. TSH sekrete eden adenom ve tiroid hormon direnci sekonder hipertiroidi nedenlerindendir [64].

Tirotoksikoz tanısı konduktan sonra, hastalığın nedenini belirlemek için yapılan en kritik ayırt edici test radyoaktif iyot uptake (RAIU) testidir. Bu test, tiroid bezinin iyot alım kapasitesini ölçerek, tirotoksikozun kaynağını belirlemeye yardımcı olur. Yüksek veya normal yüksek RAIU izlenmesi tiroid bezinin aşırı hormon üretmesini ifade etmektedir, örnek olarak Graves hastalığı, tiroid adenomları, multinodüler guatrda saptanmaktadır. Düşük RAIU ise ekzojen tiroid hormon kaynağı (tiroid ilaçları) veya tiroid bezinin hormon salınımı (tiroidit) durumlarında izlenmektedir. Klinik ve ultrasonografi (diffüz büyüme, hipoekoik parankim,

artmış kanlanma) bulguları tipikse Graves tanısı RAIU testine gerek olmadan konulabilir. Ayrıca TSH reseptör antikoru da Graves için spesifik bir biyobelirteçtir.

Tirotoksikozda daha çok metabolizmanın hızlanmasıyla ilişkili semptomlar görülmektedir. Çarpıntı, sıcak intoleransı çarpıntı, terleme, kilo kaybı, sinirlilik, duygusal dengesizlik, tremor, halsizlik, hiperdefekasyon, adet düzensizliği görülen semptomlar arasındadır. Bu hastalarda sistolik hipertansiyon, taşikardi ve atriyal fibrilasyon gibi aritmiler saptanabilmektedir. Graves hastalığında orbitopati ve dermatopati görülebilir [69].

Graves hastalığı TSH reseptörlerine karşı antikorlarla ilişkili bir otoimmün hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörler birlikte rol almaktadır. Yüksek iyot alımı, stres, sigara, interferon alfa, alemtuzumab, immun checkpoint inhibitörleri etyolojide suçlanan etkenlerdir. Hastaların yaklaşık yarısında diffüz guatr saptanmaktadır. Klinik orbitopati %26 hastada, tiroid dermatisi %1-4 hastada görülmektedir.

Toksik multinodüler guatr nodüler hastalık olarak başlamaktadır. Nodüllerin otonomi kazanması zaman içinde olmaktadır. TSH-R genindeki nokta mutasyonu cAMP aktivasyonuna yol açarak otonomi gelişmesine sebep olur. TSH'dan bağımsız olarak dokuda büyüme ve hormon üretiminde artış gelişir. Tek bir nodülde gelişen otonomi toksik adenom olarak adlandırılmaktadır. Aşırı hipertiroidi görülen hastaların büyük çoğunluğunda >3cm nodüller saptanmıştır [76]. TMNG ile ortak mutasyonlar olmakla beraber toksik adenomlarda başka mutasyonların da rol oynaması gerektiği düşünülmektedir [77].

Aşırı iyot alımı (diyet, kontrast maddeler, amiodaron vb.) Wolff-Chaikoff etkisini tetikler ve hipotiroideye yol açar, ancak bazı bireylerde bu mekanizma yetersiz kalır ve tiroid fazla hormon üretir, buna Jod-Basedow fenomeni denilmektedir. Sonuç olarak hipertiroidizm ortaya çıkar ve genellikle 2-12 hafta arasında gelişir. Bu fenomen özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlar ve altta yatan tiroid hastalıkları olan kişilerde daha yaygındır.

Tiroidit, tiroid bezinin iltihaplanmasıdır ve tiroid foliküler hücrelerinin iltihaplanması veya yıkımı sonucu dolaşımdaki tiroid hormonlarında geçici bir artışa neden olabilir. Tiroidit, çeşitli etyolojik faktörler tarafından tetiklenebilir, ancak hepsinde ortak bir patofizyolojik süreç vardır: tiroid hücrelerinin hasar görmesi ve bunun sonucunda hormon salınımının artması. Bu durum otoimmüniteden (Hashimoto tiroiditi, ağrısız sporadik tiroidit ve ağrısız doğum sonrası tiroidit), dış etkenlerden (ağrılı subakut tiroiditteki enfeksiyonlar, süperatif tiroidit, ilaç kaynaklı tiroidit) veya fibrozisten (Riedel tiroiditi) kaynaklanabilmektedir [78].

Tiroid fırtınası ajitasyon veya depresyon gibi santral sinir sistemi bozukluklarının, kardiyovasküler bozuklukların, karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere gastrointestinal bozuklukların ateşe eşlik ettiği hayatı tehdit eden hipertiroidi tablosudur. Uzun süredir tedavi edilmemiş hipertiroidi hastaları yanında, cerrahi, travma, enfeksiyon, akut iyot maruziyeti gibi olaylarla da tetiklenebilmektedir [79].

Hipertiroidi tedavisinde etyolojiden bağımsız olarak çarpıntı, anksiyete, tremor, sıcak intoleransı gibi orta şiddetli semptomları olanlara beta bloker önerilmektedir. Beta blokerlerin kontrendike olduğu veya intolerans durumlarında kalsiyum kanal blokerleri ikinci seçenek tedavi olarak verilebilir. Semptom kontrolü dışında tedavi amacıyla seçilebilecek 3 farklı yöntem vardır. Bu seçimler etyolojiyi ve hastanın durumlarını göz önünde bulundurarak seçilmektedir. Her üç tedavi yöntemi de benzer etkilere sahip olup klinisyen ve hastanın kararları doğrultusunda seçilmektedir.

Antitiroid İlaçlar: Metimazol ve propiltiourasil (PTU) kullanılmaktadır. Her iki ilaç da tiroid peroksidazı inhibe ederek hormon sentezini baskılar. PTU aynı zamanda T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümünü bloke eder. T4 düzeyine göre doz belirlenir. Graves hastalarında 4-6 haftada bir değerlendirme ile 12-18 ay ilaca devam edilmesi önerilmektedir. Remisyon sağlandıysa tedaviye ara verilir. Gebelikte ilk trimesterde PTU daha sonra metimazol tercih edilmelidir. Agranülositoz, hepatotoksisite ve vaskülit gibi nadir ama ciddi yan etkiler açısından dikkat edilmelidir.

Radyoaktif İyot (RAI): İyot-131 izotopu kullanılarak foliküler hücrelerinin yıkımına yol açar. Geçici süreyle hipertiroidiyi arttırabildiği için öncesinde antitiroid ilaç kullanımı gerekebilir. RAI Hipertiroidi hastalarının çoğunda kullanılabilir. Ancak gebelik ve emzirmede kontrendikedir. Ayrıca Graves oftalmopatisini kötüleştirdiği için bu hastalarda tercih edilmemektedir.

Cerrahi: Hipertiroidi tedavisinde bir diğer seçenek de total veya subtotal tiroidektomi olacak şekilde cerrahidir. Mutlak kontrendikasyonu bulunmamakla birlikte, komorbiditesi olan yaşlılarda risk fazladır. Sıklıkla büyük guatr ve bası semptomları olan hastalarda, tiroid malignitesinden şüphelenildiğinde, Antitiroid ile ciddi yan etki geliştiğinde, altı aydan kısa süre içinde gebelik planlayan kadınlarda tercih edilmektedir. Cerrahi öncesi hastanın ötiroid olması sağlanmalıdır. Operasyon sonrası hastaların levotiroksin ihtiyacı olabilmektedir [76].

#### 4.2.5.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodülü, tiroid bezinde tek ya da çok sayıda olabilen normal tiroid dokusundan kıvam ve görüntü olarak farklı olan lezyonlardır. Hastanın kendisi veya muayene sırasında dışarıdan fark edilebileceği gibi farklı sebepten yapılan görüntülemelerde rastlantısal olarak da saptanabilir.

Ultrasonografinin kullanımının sıklıklaşmasıyla insidental tiroid nodülü saptama oranı da artmıştır. Otopsi serilerinde klinik bulgusu bilinmeyen %49-60 arası kişide tiroid nodülü saptanmış [80]. Almanya'da yapılan 18-65 yaş arası 96278 kişinin sonografik olarak değerlendirildiği bir çalışmada %23.4 kişide nodül izlenmiş [81]. Ülkemizde ise 2021 yılında 24362 kişi rutin check up sırasında tiroid ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve nodül sıklığı %23.17 izlenmiştir [82]. Kadınlarda daha sık görülmekte ve yaşla beraber sıklığı artmaktadır. Tiroid nodüllerini saptamak kanser riski açısından önemlidir, saptanan nodüllerin yaklaşık %5'i malign çıkmaktadır [83]. Kadın cinsiyet, ileri yaş, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri ya da tiroid kanser sendrom (cowden, gardner, familial polipozis, men sendromu gibi) öyküsü, akromegali öyküsü, baş boyuna radyasyon öyküsü ve iyot eksikliği nodülün malignite riskini arttıran faktörlerdir [84]. Biyopsi gerektirmeyen veya sitoloj sonucu benign gelen nodüllerin beş yıl içinde malign olma riski %0.3 civarındadır.

Tiroid nodülüne yaklaşımda ilk basamak öykü ve fizik muayene olmalıdır. Büyüme hızı bası semptomları, ağrı, aile hikayesi sorgulanmalıdır. Yaş ve cinsiyet önemlidir, 15 yaşından küçüklerde saptanan nodüllerin kanser riski daha yüksektir. Nodülü olan hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak bu malignite olasılığını dışlamaz. Muayenede tiroidle beraber servikal lenf nodu muayenesi de yapılmalıdır. Fikse sert kitle, bası semptomları, servikal LAP, ses kısıklığı (vokal kord paralizisi) varlığı malignite düşündürür bulgulardır.

Nodül saptanan her hastada TSH değeri ölçülmelidir. Yüksek TSH değerlerinin, ileri tiroid kanseri evreleriyle orantılı olduğu değerlendirilmiştir [85]. TSH düşük saptanan hastalarda hiperfonksiyone nodül açısından tiroid sintigrafisi planlanmalıdır. Sıcak nodül saptanırsa malignite ihtimali çok düşük olacağından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak yüksek TSH saptanması, ultrasonografi kriterlerine göre yüksek riskli görülmesi halinde TİİAB yapıp sitoloji sonucuna göre değerlendirilmelidir. Tiroglobulin ve kalsitonin ölçümü rutin değerlendirmede önerilmez [86].

#### 4.2.5.3.1. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi (US), tiroid nodüllerini değerlendirmede altın standart bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzdeki US teknikleri, 2 mm'ye kadar küçük nodüllerin tespit edilmesine olanak sağlar ve özellikle 60 yaş üstü bireylerde, ele gelmeyen nodüllerin tespit edilme oranı %50-60 arasında değişir.

Ultrason, tiroid kanserlerinin artan insidansında önemli bir rol oynar, çünkü görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı, insidental nodüllerin daha fazla tespit edilmesine yol açmaktadır. Tiroid ultrasonu, malignite riski taşıyan nodüllerin belirlenmesinde yardımcı olur ve bu nodüller ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilir. Aynı zamanda, düşük malignite riski taşıyan nodüller takip edilerek büyüme izlenebilir.

US, tiroid bezinin kan akışını ve yapısını incelemeye de olanak sağlar, ancak histopatolojik bulgularla mükemmel bir korelasyon sağlamaz ve yorumlama tecrübe ve uzmanlık gerektirir. Bu nedenle, görüntülerin doğru yorumlanması için uzmanlık önemli olup, kişiler arası değişkenlik göz önünde bulundurulmalıdır [87].

Hastanın supin pozisyonda boyun hiperekstansiyonda olduğu pozisyonda optimum görüntüler elde edilmektedir. 10-15 MHz frekansında prob kullanılarak tiroid bezinin büyüklüğü, anatomi ve bölgesel lenf nodları incelenmektedir. Görüntüler elde edilirken transvers düzlemde, çene altından başlayarak, sagittal düzlemde sternal çentiğe kadar orta hat ve lateral bölgeler incelenmelidir. Tiroid bezinin hacmi, nodülün yeri ve özellikleri, varsa lenfadenopati tespiti ultrasonografi ile değerlendirilir. Değerlendirme malignite risk sınıflaması odaklı olmalıdır.

**-Tiroid Bezi Hacmi:** Her lob için uzunluk, ön arka derinlik, transvers genişlik ölçülmelidir. Tiroid bezi, lob veya nodül hacmi elipsoid formül ile hesaplanmaktadır. Tiroid bezinin her bir lobunun boyutu yaklaşık 4-4.8 cm x 1-1.8 cm x 0.8-1.6 cm değerindedir [69].

Hacim= 0.5x (Uzunluk x Genişlik x Derinlik)

Erkekler için 12-18ml, kadınlar için 10-15 ml boyutlarındadır [88].

**-Ekojenite:** Doku yoğunluğu tarafından belirlenen US probuna geri yansıyan ses dalgası miktarı tarafından ekojenite belirlenir. Nodüllerin ekojenitesi tanımlanırken normal tiroid dokusu referans alınır. Tiroid dokusuna benzer olanlara izoekoik, normal tiroid dokusundan

daha parlak olanlara hiperekoik denir. Çevre boyun strep kasları gibi ya da daha koyuysa hipoekoik ifadesi kullanılmaktadır. Nodül farklı ekojeniteleri içeriyorsa ve baskın olan bir ekojenite yoksa heterojen olarak ifade edilir. Malign nodüller daha çok hipoekoik olma eğilimindedirler [89].

**-Yapısı:** Yapısına göre nodüller solid, baskın olarak solid, baskın olarak kistik, pür kistik olarak tanımlanır. Tamamı ya da tamamına yakını yumuşak doku içeren nodüllere solid denir. Hiç solid içeriği olmayan sadece sıvıdan oluşan nodüllere de pür kistik denilmektedir. Karışık olan nodüller baskın içeriğe göre tanımlanır. Mikrokistik alanlar %50'den fazlasını kapladığı nodüllere süngerimsi nodül denilir. Kistik ve süngerimsi nodüllerin malign olma ihtimali çok düşüktür. %72 duyarlılık ile solid nodüllerin malignite ilişkisi daha fazladır [90].

**- Nodülün Şekli:** Tiroid nodüllerinde ön-arka çapın transvers çapa oranının  $>1$  olması, sferik nodül olarak adlandırılır ve malignite riskini artıran bir faktördür. Bu oran, nodülün tiroidin normal anatomik yapısına kıyasla agresif bir büyüme paternine sahip olduğunu gösterebilir. Ancak bu şekil özelliğinin malignite için duyarlılığı yüksek değildir, fakat özgüllüğü %82-93 arasındadır. Genellikle 1 cm'nin altındaki malign nodüllerde bu özellik saptanabilir.

**-Kalsifikasyon:** Nodül içinde parlak yansıma yapan ekojenik dansitelere kalsifikasyon denilmektedir. 1 mm'den küçük noktasal ekojenik odaklar mikrokalsifikasyon olarak adlandırılmaktadır. Tiroid kanseri için yüksek oranda spesifiktir. Nodül saptanmasa bile mikrokalsifikasyon izlenmesi papiller tiroid kanseri ilişkili olabileceği gösterilmiştir [91]. Özellikle papiller tiroid kanserlerinin %40'ında izlenmektedir. Mikrokalsifikasyon alanları psammom cisimciklerinin agregatlarının olduğu alanları gösterir. Benign nodüllerde ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda çok daha az sıklıkta rastlanır. 1 mm'de büyük olanlara ise makrokalsifikasyon denilmektedir.

**-Kenar Düzeni:** Parankim ve nodül arasındaki sınır değerlendirilerek kenar düzeninden bahsedilir. Kenar düzenine göre maligniteden bahsetmek zordur. Hashimoto tiroiditi ve adenomatöz hiperplazi gibi durumlarda tiroid parankim yapısı bozulacağı için kenar sınırı ayırımı yapılamayabilir ancak bu nodüller daha sıklıkla benigndir. Buna karşın nodülün tiroid dokusuna invaze olduğu, spiküle uzantılar içeren düzensiz kenarlı nodüllerde malignite ihtimali yükselir.

**-Lenf Nodları ve Ekstratiroidal İnvazyon:** Tümörün anterior veya posterior tiroid kapsülünü aşarak ekstratiroidal invazyon yapması, ultrason (US) ile tespit edilebilir. Bu invazyon, hastalığın ilerleme derecesini ve tedavi planlamasını belirlemede kritik bir faktördür. Tiroid ve nodülün yapısı dışında lenf nodlarını da değerlendirmek önemlidir. Lenf nodunun kistik görünüme sahip olması, parlak hiperekoik noktaları olması, yağlı hilusun kaybı ve periferik vaskülarizasyon kaybı malignite olasılığını arttırmaktadır [92].

**-Halo Varlığı:** Tiroid nodüllerinde çevresel bir "halo" varlığı tespit edilebilir ve bu halo, nodülü çevreleyen sonolüsent bir halkadır. Genellikle izo veya hiperekoik nodüllerin etrafında görülür ve benign (iyi huylu) hiperplastik nodüllerde çevredeki vasküler yapılara baskı uygulaması sonucu ince bir halo oluşur [69].

**-Vaskülarizasyon:** Tiroid nodüllerinin kanlanması, renkli Doppler ve power Doppler görüntüleme ile değerlendirilir. Power Doppler, nodül değerlendirmede daha yüksek duyarlılık sağlar. Doppler ile nodül kanlanması 3 farklı evrede sınıflandırılır:

- Tip 1 Kanlanma: Nodülde kanlanma yoktur.
- Tip 2 Kanlanma: Nodül periferinde kanlanma vardır.
- Tip 3 Kanlanma: Hem nodül periferinde hem de nodül içinde kanlanma vardır.

Literatür verileri, nodül içi kanlanma malignite riskini gösterse de malignite ilişkisi açısından tek başına değerinin az olmakla birlikte diğer nodül özellikleriyle beraber değerlendirilmesini önermektedir [93, 94].

**-Elastografi:** Doku elastikiyetini ölçmeye yarayan yeni bir yöntemdir. Malign nodüller, normal tiroid dokusu veya benign nodüllere göre daha sert ve yoğundur. Çeşitli çalışmalar, elastografinin sitolojisi belirsiz veya tanısal olmayan tiroid nodülleri ile belirsiz ultrason özelliklerine sahip nodüllerin değerlendirilmesinde etkili olabileceğini göstermiştir. Ancak, yöntemin güvenilirliğini ve etkinliğini artırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [95].

Ultrasonografi ile nodülleri tanımlamanın amacı şüpheli ve kötü huylu olanları saptayabilmektir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi şüpheli nodülleri tanımlamakta kilit bir rol oynar. Ancak gereksiz invaziv işlemlerden kaçınmak amacıyla seçici olmak gerekir. Bu sebeple nodülün özelliklerine göre bir risk sınıflaması yapılmaktadır ve yüksek riskli olanlara biyopsi önerilmektedir. 2009 yılında Horvath ve ark. tarafından “Tiroid Görüntüleme Raporlama ve

Veri Sistemi” olarak adlandırılan TIRADS geliştirilmiştir [96]. Avrupa Tiroid Derneği (EU-TIRADS), Kore Tiroid Radyolojisi Derneği (K-TIRADS), Amerikan Tiroid Derneği (ATA), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), Amerikan Endokrinoloji Koleji (ACR-TIRADS) gibi kurumlar tarafından ufak farklılıklarla benzer skorlama önerileri belirlenmiştir [97-100]. Türkiye’de sıklıkla EU-TIRADS ve ATA kılavuzlarından faydalanılmaktadır. Skorlamaların dayandığı sonografik açıdan malign özellikler:

1. Hipoekoik olması
2. Mikrokalsifikasyon (noktasal ekojenik odaklar)
3. Düzensiz veya infiltratif kenar
4. Halo yokluğu veya inkomplet halo
5. İntranodüler kanlanma artışı (tip 3)
6. Transvers görüntüde uzunluğunun genişliğinden fazla olması
7. Patolojik servikal lenf nodu varlığı

**Tablo 4.4.** Sonografik bulgulara göre tiroid nodül değerlendirilmesi

| ATA                                                                                                                                                                                                                     | EU-TIRADS                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Benign:</b> Saf kistik nodüller<br>riski <%1 TİİAB endike değil                                                                                                                                                      | <b>EU-TIRADS 1:</b> Nodül yok                                                                                                                        |
| <b>Çok düşük şüpheli:</b> Süngerimsi veya kısmi kistik nodüller<br>risk<%3 TİİAB>20mm veya takip                                                                                                                        | <b>EU-TIRADS 2:</b> Anekoik kistler, süngerimsi nodüller<br>risk %0 TİİAB endikasyonu yok                                                            |
| <b>Düşük şüpheli:</b> İzoekoik/hiperekoik veya şüpheli US bulguları olmayan kısmi kistik nodüller<br>risk %5-10 TİİAB≥15mm                                                                                              | <b>EU-TIRADS 3:</b> Yüksek US riskleri olmayan, oval, düzenli kenar, izo/hiperekoik nodüller<br>risk %2-4 TİİAB>20mm                                 |
| <b>Orta şüpheli:</b> Düzenli kenarlı hipoekoik şüpheli US bulguları olmayan nodüller<br>risk %10-20 TİİAB ≥10 mm                                                                                                        | <b>EU-TIRADS 4:</b> Yüksek risk özellikleri olmayan oval, düzgün kenarlı, hafif hipoekoik nodüller<br>risk %6-17 TİİAB >15mm                         |
| <b>Yüksek şüpheli:</b> Hipoekoik olup eşlik eden ≥1 risk faktörü; düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, boyu eninden büyük, yumuşak doku uzanımı olan kenar kalsifikasyonu, tiroid dışı uzanım<br>risk %70-90 TİİAB≥10 mm | <b>EU-TIRADS 5:</b> Eşlik eden ≥1 özellik; oval olmayan şekil, düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, belirgin hipoekojenite<br>risk %26-87 TİİAB:>10mm |

*TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi*

İİAB için ultrasonografik kriterleri karşılamayan EU-TIRADS 2 ve 3 hastalar için 3-5 yıl içinde US tekrarı önerilmektedir. EU-TIRADS 4 grubu nodülleri olanlara 1 yıl sonra, grup 5 içinse 6-12 ayda bir US tekrarlanmalıdır. Nodül boyut artışı, en az 2 boyutta %20’lik ve en az 2 mm olmak üzere büyüme veya volümde %50’den fazla artış olarak tanımlanıp biyopsi açısından değerlendirilmelidir [101].

#### 4.2.5.3.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Klinik ve US özelliklerine göre değerlendirilen nodüllerden malignite açısından riskli olanlara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılır. TİİAB nodüllerin benign ve malign ayrımında hızlı ve etkili bir yöntemdir, sensitivitesi %65-98, spesifitesi ise %72-100 arasında değişmektedir [102].

İİAB yapılırken 23-27 gauge iğneler kullanılmaktadır. Kolay tolere edilebilen bir işlem olduğundan lokal anestezi çoğu hastada gerekli değildir. Lokalizasyonu derinde olan ve anksiyetesi olan hastalarda tercih edilebilir. Doğru örnekleme için US eşliğinde biyopsi ve yanlış negatifliği önlemek amacıyla 2-5 örnek alınması önerilmektedir. TİİAB yeterli olarak değerlendirilen bir örnek, her lam üzerinde "nükleer detayı değerlendirilebilen, iyi boyanmış, iyi korunmuş, ezilmemiş ve kan-fibrin ile örtülü olmayan en az 10 hücre içeren 6 hücre grubu" bulundurulmalıdır. Aspire edilen doku veya kist sıvısından havada kurutulmuş lamlar ile preparat hazırlanacaksa May-Grünwald-Giemsa (MGG), Diff-Quik ve Wright gibi Romanowsky boyaları ile, etil alkolde fikse edilmiş lamlar Papanicolaou (PAP) boyası ile boyanır [103]. Biyopsi sonuçları tüm dünyada yaygın olarak kullanılan Bethesda sistemine göre raporlanır.

#### Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi

Bethesda sınıflama sistemi, 2007 yılında Bethesda'da yapılan bir toplantıda terminolojisi ve morfolojik kriterleri belirlenerek oluşturulmuş ve ilk kitabı yayımlanmıştır. 2018 yılında sistemin güncellenmiş ikinci baskısı yayımlanmıştır.

**Tablo 4.5.** Bethesda sınıflandırması ve yaklaşım

| Kategori |                                                        | Malignite Riski | Önerilen Yönetim                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| I        | Tanısal değil                                          | %5-10           | Tekrar İİAB                                                       |
| II       | Benign                                                 | %0-3            | Takip önerilir; genellikle cerrahi gerekmez                       |
| III      | Önemi belirsiz atipi (ÖBA) veya foliküler lezyon(ÖBFL) | %10-30          | İİAB'nin tekrarı, moleküler testler ya da lobektomi önerilebilir. |
| IV       | Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm şüphesi     | %25-40          | Moleküler testler veya cerrahi lobektomi önerilir.                |
| V        | Malignite için şüpheli bulgular.                       | %50-75          | Totale yakın tiroidektomi, lobektomi                              |
| VI       | Malign                                                 | %97-99          | Totale yakın tiroidektomi, lobttkomi                              |

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

**Bethesda I:** Tanısal olarak anlamlı olmayan ve yetersiz örnek içeren materyali ifade etmektedir. Yetersiz hücre izlenmesi, kan-fibrin içeriği, kist sıvısı içeren örnekler bu şekilde sonuçlanabilmektedir. Nodülün tamamı kistik olmadığı sürece biyopsi tekrarlanmalıdır. Geçmişte tekrar biyopsi için 3 ay beklenmesi önerilirken, güncel ATA kılavuzunda artık beklemeye gerek olmadığı belirtilmektedir [104].

**Bethesda II:** Benign nodülleri belirtmek için kullanılmaktadır. Yalancı negatiflik oranı %3'ten azdır. Nodüler guatr, hiperplastik nodül, Hashimoto ve Graves nodülleri, koloidal nodül bu grupta ifade edilir. Bethesda II nodüller için 12-24 ay sonra US ile takip önerilmektedir.

**Bethesda III:** Malign-benign ayrımı yapılamayan hücreler içeren bu grup önemi belirlenemeyen atipi veya önemi belirlenemeyen foliküler lezyonlar olarak ifade edilir. İİAB tekrarı veya moleküler test yapılmalıdır. 2017'deki Bethesda raporu sempozyumunda bu hastalara cerrahi de yapılabileceği önerilmiştir. Klinik ve radyolojik olarak hastanın kararıyla beraber lobektomi de bir seçenektir.

**Bethesda IV:** Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi ile sonuçlanan İİAB'ler için kullanılmaktadır. Bu kategoride foliküler karsinomları tanımlamak amacı olsa da raporlanan biyopsilerin %35 kadarı nodüler guatrdeki hiperplastik proliferasyonlar olduğu saptanmıştır. Malignite risk değerlendirmesi amacıyla moleküler testler önerilse de yaklaşım olarak bu hastalara öncelikle lobektomi önerilmektedir.

**Bethesda V:** Sitolojik özellikleri yüksek oranda malign gözüken ancak kesinlik içermediği için malignite şüphesi olarak tanımlanan kategoridir. Tipik olmayan bir papiller karsinom veya medüller karsinom varyantı varlığı, diğer tiroid lezyonları ile karışabilecek sitomorfolojik görünüm bu kategoride sınıflanır.

**Bethesda VI:** Malign raporlanan biyopsi sonuçları için kullanılır. Tüm İİAB'lerin yaklaşık %5'i malign olarak raporlanır. Bu kategoride direkt cerrahi önerilmektedir [105].

#### 4.2.5.3.3. Moleküler Testler

Moleküler testlerin yaygınlaşmasıyla, özellikle Bethesda III ve IV nodül saptanan hastalarda bakılması önerilmektedir. Bu testler gereksiz cerrahiye ve komplikasyonu önleyerek maliyet etkin bir yol izlemek amacıyla önerilmektedir. Papiller tiroid kanseri ve foliküler tiroid kanseri için BRAF, RAS mutasyonları, RET/PTK ve PAX8/PPARG re-aranjman testleri

kullanılmaktadır. TERT promoter mutasyonlar ve TP53 mutasyonları ise daha çok kötü diferansiye kanserlerde izlenmektedir [102].

#### 4.2.5.3.4. Tedavi ve Takip

Hastanın klinik özellikleri, radyolojik görünümleri ve sitopatolojik tanılarına göre tedavi ve takip planı çizilir. Hiperfonksiyone benign nodüllerde RAI ilk tedavi seçeneğidir. Semptomatik olan pür kistik ya da kistik baskın nodüllerde etanol ablasyon tedavisi tercih edilebilir. Bası semptomuna yol açan solid nodüllerde cerrahiye alternatif olarak termal ablasyon yöntemi seçilebilir. Cerrahi yaklaşım tercih edilmesi gereken nodüller olarak malign veya malignite şüphesi olanlar, bası semptomu olanlar, sonografik takibi zor çok sayıda nodülü olan hastalar, RET mutasyonu olup kalsitonin stimülasyon testine pozitif cevap verenler ve tekrarlayan indetermine sitoloji sonucu olan nodüller seçilebilir [102]. Tablo 6'da tedavi ve takip önerileri özetlenmiştir.

**Tablo 4.6.** Sitolojik tanı ve sonografik kategorisine göre nodüllerin takip önerileri

| TİİAB sonucu | Sonografik risk kategorisi         | Öneri                                                                                                                                           |
|--------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bethesda 1   | EU-TIRADS 3 (>20 mm)               | TİİAB tekrarı, tanısal olmaz ise kalın iğne biyopsi, yine tanısal olmaz ise aktif takip veya cerrahi                                            |
|              | EU-TIRADS 4 (>15 mm) ve 5 (>10 mm) | TİİAB tekrarı, tanısal olmaz ise kalın iğne biyopsi, yine tanısal olmaz ise moleküler testler/ aktif takip/ cerrahi                             |
| Bethesda 2   | EU-TIRADS 3 (>20 mm) ve 4 (>15 mm) | 12-24 ay sonra US tekrarı, anlamlı boyut artışı varsa ya da sonografik risk kategorisi değişirse TİİAB tekrarı, stabil kalırsa 3-5 yılda bir US |
|              | EU-TIRADS 5 (>10 mm)               | Hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı                                                                                                             |
| Bethesda 3   | Fark etmez                         | Öncelikle TİİAB                                                                                                                                 |
|              | EU-TIRADS 3 (>10 mm)               | 1 yıl sonra US tekrarı                                                                                                                          |
|              | EU-TIRADS 4 (>10 mm) ve 5 (>10 mm) | Moleküler test veya cerrahi                                                                                                                     |
| Bethesda 4   | Fark etmez                         | Moleküler test veya cerrahi                                                                                                                     |
| Bethesda 5-6 | Fark etmez                         | Cerrahi/ aktif takip/ minimal invaziv tedavi                                                                                                    |

#### 4.2.5.4. Tiroid Kanserleri

Endokrin sistemde en sık izlenen kanser tiroid kanseridir. Tiroid kanseri Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre en sık görülen 9. Kanserdir [1]. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Türkiye’de kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sık görülen kanserdir. İnsidans oranları kadınlarda 100.000’de 10.1 erkeklerde 100.000’de 3.1 saptanmıştır, ölüm oranları kadınlar için 100.000’de 0.5, erkekler için 0.3’tür [2, 3]. İnsidansı geçtiğimiz yıllara

göre artış eğiliminde olup 2020 yılında 586.000 yeni vaka bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerdeki sıklık diğerlerine göre 5 kat fazladır [2]. Bu artışın tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tetkik sıklığının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografi ile erişkin popülasyonun yaklaşık %24'ünde tiroid nodülü saptanmaktadır, tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i kanser tanısı almaktadır [69]. İnsidans artışına rağmen tiroid kanserinden ölüm oranları sabit kalmakta veya azalmaktadır.

DSÖ 2022 yılında Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler için yeni bir sınıflama getirmiştir. Bu sınıflamaya göre malign tiroid tümörleri şu şekilde sıralanmıştır: foliküler tiroid karsinomu (FTK), papiller karsinom invaziv enkapsüle foliküler varyant, papiller tiroid karsinomu (PTK), onkositik karsinom, foliküler yüksek evre (dereceli) karsinomlar, diferansiye yüksek evre (dereceli) tiroid karsinomu, az diferansiye tiroid karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu [106].

Tiroid kanserlerinin %95'ini diferansiye tiroid kanserleri oluşturmaktadır. İyi diferansiye kanserler arasında papiller tiroid karsinomu, foliküler karsinom, onkositik karsinom vardır. En sık alt tip papiller tiroid karsinomu olup en iyi prognozu göstermektedir.

Papiller Tiroid Kanseri: Tüm tiroid kanserlerinin %85'ini oluşturarak en sık görülen tipidir. Papiller tiroid karsinomu, en sık olarak 4. ve 5. dekatlarda ortaya çıkar. Papiller tiroid karsinomları sıklıkla sporadik olmakla beraber familial adenomatozis polipozis koli (FAP), Cowden sendromu, Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz Jeghers sendromu ve ataksia telanjiektazi sendromlarında görülebilirler, ayrıca çocukluk çağında baş ve boyuna radyasyon maruziyeti bilinen en önemli çevresel risk faktörüdür [106, 107].

Bu tümörler biyolojik davranış açısından genellikle sessiz bir seyir izler ve prognozları çok iyidir. Lenfatik invazyon eğilimi gösterdikleri için multifokal lezyonlar ve bölgesel lenf nodu metastazı görülebilir. En sık uzak metastazlar akciğer ve kemikte izlenir. Papiller tiroid karsinom morfolojik alt tipleri: infiltratif folliküler, tall cell, diffüz sklerozan, kolumnar hücreli, hobnail, solid/trabeküler, onkositik, Warthin benzeri alt tip. Papiller tiroid kanseri alt tipleri BRAF tipi malignitelerdir. Eskiden PTK alt tipi olan invaziv enkapsüle varyant RAS tipi bir malignite olup, damar invazyonu ve hematojen yolla uzak metastaz yapması sebepleriyle PTK alt tiplerinden farklı olup artık ayrı antite olarak kabul edilmektedir. PTK'nın alt tipleri mikrokarsinoma olarak görülebildiği için papiller mikrokarsinom başlığı da alt tip olarak kabul edilmemektedir. PTK'da tall cell, kolumnar cell ve hobnail agresif histolojik alt tiplerdir [69, 106].

**Foliküler Tiroid Kanseri:** Foliküler tiroid kanserinin pik insidans yaş aralığı 40-60 olup, diğer tiroid kanser tiplerine göre daha ileri yaş grubunda görülmektedir. Bu kanserin insidansı ile iyot eksikliği arasında bir ilişki bulunmuştur. İyot eksikliği olan bölgelerde foliküler kanser insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 1985 yılında yapılan bir çalışmada, dünyada iyot replasmanına başlanması ile foliküler kanser insidansında bir azalma saptandığı bildirilmiştir [105, 108].

**Onkositik Karsinom:** Lezyonların %75'inden fazlası onkositik hücrelerden oluşur. Non-invaziv olanlar adenom olarak adlandırılırken, kapsüler ve/veya vasküler invazyon gösterenler onkositik karsinom olarak isimlendirilir. Bu lezyonlar çoğunlukla erkeklerde ve ileri yaşta daha sık görülür. Onkositik karsinomlar yüksek evreli tümörler olup, non-Hürthle hücreli karsinom hastalarına kıyasla daha kısa bir yaşam süresi ile ilişkilidir [105].

**Medüller Tiroid Kanseri (MTK):** Nadir görülen bir tiroid malignitesi olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm tiroid kanserlerinin %2'sini oluşturur. Diferansiye tiroid kanserlerinden farklı olarak, MTK kalsitonin salgılayan nöroendokrin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Serum kalsitonin seviyesi, MTK tanı ve takibinde önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. MTK'lerin %75'i sporadik olarak ortaya çıkarken, %25'i RET proto-onkogenindeki mutasyonlara bağlı olarak kalıtsal MEN tip 2A, 2B ve ailesel MTK sendromları ile ilişkili olarak görülür. Uygun hastalarda temel tedavi yöntemi cerrahidir [109].

**Anaplastik Tiroid Kanseri:** Anaplastik tiroid kanseri (ATK), foliküler hücre kökenli olan, çok agresif ve diferansiye olmayan bir tiroid malignitesidir. ATK, tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur ve en sık 65 yaş civarında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülür. Hastaların yarısında multinodüler guatr veya geçirilmiş tiroidektomi öyküsü bulunur. Vakaların en az %30'unda papiller tiroid kanseri (PTK) eşlik eder. Hastalar genellikle tanı anında cerrahi tedavi için geç kalmış olur [110].

#### **4.3. Tiroid ve Radyasyon**

Radyasyon tiroid kanseri gelişmesi için çevresel risk faktörlerinden biridir. Çocukluk çağında iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, yetişkinlikte maruz kalmayla ilgili risk konusunda veriler net değildir. Radyasyona ne kadar genç yaşta maruz kalınırsa etkisi daha fazladır, bu etki yıllar içinde azalsa da 50 yıla kadar etkisinin devam ettiği düşünülmektedir [111]. Latent sürenin yaklaşık 5 yıl olduğu bu süreden sonra etkilerinin izlenmeye başladığı saptanmıştır [112]. Nükleer kazalardan sonra

potasyum iyodür kullanımının tiroid bezinin radyoiyodin tutulumunu azalttığı yani radyasyonun etkilerini azalttığı görülmüştür [113].

Radyasyon maruziyeti farklı şekillerde olabilir. Tanı ve tedavi amaçlı tıbbi prosedürler, nükleer endüstri ve sağlık çalışanları gibi mesleki maruziyet ya da nükleer patlama ve kazalar gibi afet durumlarında radyasyon maruziyeti görülebilmektedir. Maruziyet dışarıdan veya içeriden olabilir. Radyasyon ile kontamine olmuş yiyecek içecekler, solunan radyoaktif gazlar ve tedavi amaçlı radyoaktif iyot alınması içeriden radyasyon maruziyetine örnektir. Tıbbi görüntülemelerde ise vücuda gelen ışımlarla dışarıdan radyasyona maruz kalınmaktadır. Tıbbi görüntüleme olarak tiroid için en yüksek radyasyon maruziyeti genellikle baş-boyun ve toraks BT görüntülemelerinde ve özofagus floroskopisinde olup, tiroid 5-35mGy dozlarında radyasyona maruz kalabilmektedir. Tiroid kanserinde risk 10mGy dozuna kadar sürekli artar 10mGy- 30mGy arasında dengelenir[5].

Radyasyonun tiroid bezi üzerindeki etkileri ilk olarak 1920'lerde radyoterapi uygulanan tirotoksik hastalarda hipotiroidi gelişmesi ile bildirilmiştir. Daha sonra kalp hastalarına radyoaktif iyot kullanılması ile hipotiroidi izlenen olgular saptanmıştır [114]. 1960'lı yıllarda tiroid dışı kanser nedeni baş ve boyuna radyoterapi alan hastalarda hipotiroidi gelişmesiyle ilgili vaka serileri yayınlanmıştır [115]. Bazı olgularda 3 ay içinde yan etki gelişirken radyoterapi alan hastaların yarısında 5 yıl içinde hipotiroidi görülmüştür. 2015'te yayınlanan bir çalışmada hipotiroidi riski için 30Gy değerinin eşik olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir [116].

Santral sinir sistemi tümörleri için alınan ışınlama sonrası santral hipotiroidi daha sık izlenmiştir. Hipotiroidi dışında, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, ötiroid Graves oftalmopatisi, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri de radyoterapi sonrası görülebilen tiroid hastalıkları olarak raporlanmıştır [114].

Kanser tedavisinde uygulanan radyoterapide hastaya yüksek dozda radyasyon verilirken, mesleki radyasyon maruziyetinde çok daha düşük dozlarda ancak uzun yıllar boyunca radyasyona maruz kalınmaktadır. Mesleki maruziyeti olan kişiler, tüm radyasyona maruz kalanlar içinde farklı bir grubu temsil etmektedir.

El-Benhawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mesleki olarak radyoaktif iyot ve X-ışını maruziyeti olan kişiler, radyasyon maruziyeti olmayanlarla karşılaştırılarak üç grup oluşturulmuştur. Radyasyon maruziyeti olan iki grupta serbest T3 (sT3) düzeylerinin yüksek,

TSH'nın baskılanmış olduğu ve anti-TPO antikorlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ultrasonografik incelemede, radyasyon maruziyeti olan gruplarda nodüllerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca, oksidatif stres belirteçlerinden olan malondialdehit ve hidrojen peroksit düzeylerinin de radyasyon maruziyeti olan gruplarda daha yüksek olduğu bulunmuştur [117]. Bununla birlikte, başka bir çalışmada tam tersi olarak T3 ile radyasyon maruziyeti arasında ilişki bulunamamış; mesleki radyasyona maruz kalan erkeklerde TSH ve T4 değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir [118].

Çernobil nükleer santrali kazasından sonra bu bölgede çocuklarla yapılan, atom bombasından sağ kalanlarla yapılan çalışmalarda pozitif antikor ve otoimmün hastalık sıklığının arttığı bulunmuştur [119, 120], ancak Hiroşima ve Nagazaki'de yapılan bazı çalışmalarda bu ilişki doğrulanamamıştır [121, 122]. 160 kişinin mesleki olarak iyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldığı bir çalışmada, deneklerin %10'u otoimmün tiroid hastalıkları kriterlerini karşılarken, maruz kalmayanların %3,4'ü karşılamıştır. Beş yıldan fazla maruziyet yaşayan deneklerin daha yüksek risk altında olduğu düşünülmüştür [123].

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, radyoloji teknisyenlerinin çalışma süreleri ile tiroid nodülü sıklığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada, 10 yıl referans noktası olarak alınmış ve 10 yıldan daha uzun süre çalışan teknisyenlerde nodül sıklığının belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır [30]. Benzer bir başka çalışmada da radyasyona maruz kalma süresi arttıkça, çalışanların daha sonra yapılan ultrasonografilerinde düzensiz nodal sınırların varlığının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir [29].

Kore'de nükleer santral işçileri üzerinde yapılan bir çalışmada tiroid kanseri insidansı yüksek bulunmuş, ancak bu artışın radyasyon maruziyeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanamamıştır [10]. Benzer şekilde, Birleşik Krallık'ta radyasyon işçileri üzerinde yapılan bir çalışmada tiroid kanseri ile radyasyon dozu arasında anlamlı olmayan bir doz-yanıt ilişkisi tespit edilmiştir [124]. Yetişkinlerde radyasyon maruziyeti ve tiroid kanseri riski üzerine yapılan bir meta-analizde değerlendirilen çalışmalardan birinde, tiroid kanseri riskinin yüksek olduğu saptanmıştır [5, 125]. Kesminiene ve arkadaşlarının Çernobil işçileri üzerinde gerçekleştirdiği, 107 vaka ve 423 kontrol grubunun dahil edildiği bu çalışmada maruziyet ile tiroid kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bildirilmiştir [126].

Wang ve arkadaşları tarafından 1950 ile 1995 yılları arasında Çin'de 27.011 tıbbi X-ışını çalışanı üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, 1970'ten önce tanısız X-ışınlarıyla çalışmaya başlayan kişilerde tiroid kanseri riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır [127].

Kore’de Won Jin Lee ve ark. sağlık alışanlarında radyasyon maruziyeti ile farklı çalışmalar yapmıştır. Radyoloji teknisyenleri, girişimsel radyoloji çalışanları, diş hekimleri ve hemşireleri içeren ayrı ayrı çalışmaları olup en yüksek radyasyon dozuna nükleer tıpta ve girişimsel işlemlerde çalışanlarda saptandığını belirtmiştir. Mesleki radyasyona maruz kalanların yaşam boyu kanser riski değerlendirildiğinde en yüksek risk tiroid, meme ve kolon kanserinde izlenmiştir. Ayrıca kadınların erkeklerden daha az radyasyona maruz kalmalarına rağmen daha yüksek kanser riski altında oldukları saptanmıştır [18, 19, 128].

Ankara Tıp Fakültesi’nde yapılan bir çalışmada ameliyathanede radyasyona maruz kalan 58 sağlık personeli tiroid ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve tiroid kanseri topluma göre 3 kat sık izlenmiştir[28].

Papiller tiroid kanseri radyasyon ilişkili en sık görülen tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanserinde sıklıkla BRAF mutasyonu görülmekle birlikte radyasyon maruziyeti sonrası çıkan tiroid kanserlerinde bu durum farklıdır. Radyasyona özgü karsinogenez yolları tam olarak tanımlanmamış olsa da atom bombası sağ kalanlarında görülen papiller tiroid kanserlerinde RET/PTK yeniden düzenlenmesi maruz kalmayan bireylere göre daha sık meydana gelmiştir [21, 129]. Ayrıca radyasyon maruziyeti olmayan tiroid neoplazmı olanlara göre radyasyona bağlı tiroid neoplazmı olan hastalarda İİAB duyarlılığı daha az ve bu hastalarda yanlış negatiflik daha fazla görülmektedir [20].

## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif bir çalışma olarak planlanmış olmakla birlikte geçmiş radyasyon maruziyeti öyküleri olması, geçmişte tiroid kanseri ve nodülü tanısı alanlar nedeniyle daha önceki tiroid ultrasonografi ve laboratuvar verileri de incelenmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmakta olan 18 yaşından büyük sağlık çalışanları dahil edilmiştir. Katılanlardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Vaka grubuna radyasyona maruz kalınan radyoloji, nükleer tıp, radyasyon onkolojisi, kardiyoloji anjiyografi ünitesi, ERCP ünitesi, ameliyathanede floroskopi kullanılan alanlar gibi radyasyona maruz kalınan alanlarda çalışanlar, dozimetre taşıyan ya da daha önce dozimetre taşımış olanlar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise bu alanlarda daha önce çalışmamış klinik ve idari çalışanlar dahil edilmiştir. Daha önce radyoterapi almış olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya toplamda 244 gönüllü katılmıştır.

Çalışmaya katılan gönüllülere Kasım 2023 -Ocak 2025 arasında endokrinoloji polikliniğinde supin pozisyonda boyunları hiperekstansiyonda olacak şekilde deneyimli Endokrinoloji uzmanları tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid bezinin hacmi, parankimi, nodül varlığı değerlendirildi. Nodül saptanan kişilerde boyutu, şekli, yapısı, ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı, kenar düzeni, halo varlığı, vaskülarizasyon ve LAP varlığı incelendi. Nodülün özelliklerine göre EU-TIRADS ve ATA sınıflamasına göre risk belirlenerek endikasyonu dahilinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Sitopatoloji sonuçları Bethesda Sistemine göre belirtildi. Gönüllülerin varsa önceki tiroid ultrasonografileri karşılaştırıldı; boyut artışı, sonografik risk kategorisinde değişiklik olanlar incelendi. Nodül boyut artışı, en az 2 boyutta ve en az 2 mm olmak üzere, büyüme veya volümde %50'den fazla artış şeklinde tanımlanmıştır. Nodül takibi planlananlar endokrinoloji polikliniği tarafından takibe alındı, malign nodül saptanan kişiler cerrahiye yönlendirildi.

Tiroid ultrasonografisine ek gönüllülerin demografik bilgileri olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi, ek hastalıkları, sigara kullanımı, kaç yıldır radyasyona maruz kaldığı, hangi bölümde çalıştığı hangi işlemde bulunduğu, koruyucu giysi kullanımı, dozimetre verileri ve tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikörleri, idrar iyot, b12, folik asit, ferritin ölçümleri incelenmiştir. Hastanın bilgisi dahilinde hastane veri tabanı üzerinden bu bilgiler elde

edilmiştir. Hastane veri tabanındaki referans değerleri kullanılmıştır. Elde edilen veriler iki grup açısından karşılaştırılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı 30.0 sürümü ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ile ifade edilirken, normal dağılmayan sayısal değişkenler için medyan, uç değerler ve çeyrekler arası aralık kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler ise sayı ve yüzde (%) değerleriyle sunulmuştur. Sayımla belirtilen verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Beklenen sıklığı 5'in altında olan gözelerin oranının %20'yi aşmadığı çapraz tablolar için Pearson Ki-kare, oranının %20'yi aştığı çapraz tablolar için ise Fisher Kesin Olasılık testi dikkate alınmıştır. Ölçümlerle belirtilen verilerin incelenmesinde gruplar bağımsızsa, parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda t-testi ve tek yönlü varyans analizi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Grupların birbirine bağımlı olduğu durumlarda ise parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılığa yakın olan ölçümler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi bakıldı. İstatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 244 kişi katıldı. Bunların 144'ü (%59,01) radyasyon maruziyeti olup çalışma grubuna, 100'ü (%40,98) radyasyon maruziyeti olmadığı için kontrol grubuna dahil edildi. Katılanların yaşı 20-61 aralığında olup ortalama  $38.18 \pm 8.75$  yıldır.

**Tablo 6.1.** Radyasyona maruziyeti olan ve olmayan gruplar arasındaki demografik özellikler

|                                | Maruziyeti olmayan n=100 | Maruziyeti olan n=144 | p değeri     |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| Cinsiyet, n (%)                |                          |                       | 0,317        |
| Kadın                          | 74 (74)                  | 98 (68,1)             |              |
| Erkek                          | 26 (26)                  | 46 (31,9)             |              |
| Yaş, ort. $\pm$ SS             | 37,22 $\pm$ 9,45         | 38,45 $\pm$ 8,20      | 0,145        |
| VKİ, ort. $\pm$ SS             | 25,13 $\pm$ 4,02         | 26,01 $\pm$ 3,94      | 0,374        |
| Bel, n=136, ort. $\pm$ SS      | 75,11 $\pm$ 9,76         | 81,98 $\pm$ 10,15     |              |
| Sigara, n (%)                  |                          |                       | 0,316        |
| Yok                            | 61 (61)                  | 75 (52,1)             |              |
| Bırakmış                       | 8 (8)                    | 18 (12,5)             |              |
| Halen kullanmakta              | 31 (31)                  | 51 (35,4)             |              |
| Sigara n=108 p/y ort. $\pm$ SS | 12,95 $\pm$ 12,10        | 11,22 $\pm$ 8,38      |              |
| Alkol, n (%)                   | 25 (25)                  | 34 (23,6)             | 0,813        |
| Hipotiroidi, n (%)             | 12 (12)                  | 20 (13,9)             |              |
| Hipertiroidi, n (%)            | 3 (3)                    | 3 (2,1)               |              |
| DM, n (%)                      | 4 (4)                    | 4 (2,8)               |              |
| HT, n (%)                      | 3 (3)                    | 7 (4,9)               |              |
| Nodül n (%)                    |                          |                       | <b>0,008</b> |
| Var                            | 33 (33)                  | 72 (50)               |              |
| Yok                            | 67 (67)                  | 72 (50)               |              |
| Tiroid kanseri n (%)           | 1 (1)                    | 6 (4,2)               | 0,245        |

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışma ve kontrol grubunun demografik verilerine bakıldığında kontrol grubunda %74 (n=74) kadın, %26 (n=26) erkek; radyasyon maruziyeti olan grupta %68 (n=98) kadın, %31,9 (n=46) erkek olup cinsiyet dağılımı iki grupta benzer izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,317).

Yaş ortalamaları kontrol grubunda  $37,22 \pm 9,45$  yıl, çalışma grubunda ise  $38,45 \pm 8,20$  yıl olup gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,145). Maruziyeti olmayan grupta

VKİ ortalaması  $25,13 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ , maruziyeti olan grupta  $26,01 \pm 3,94 \text{ kg/m}^2$  görüldü, istatistiksel olarak fark izlenmedi ( $p= 0,374$ ). Aynı şekilde bel çevresi açısından da iki grup açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sigara kullanımı gruplar içinde benzer bulunmuş olup ( $p=0,316$ ), kontrol grubunda %61 ( $n=61$ ) sigara kullanmayan, %8 ( $n=8$ ) sigarayı bırakmış, %31 ( $n=31$ ) halen sigara içen katılımcılar yer alırken, çalışma grubunda bu oranlar sırasıyla %52,1 ( $n=75$ ), %12,5 ( $n=18$ ) ve %35,4 ( $n=51$ ) olarak saptandı. Sigara tüketimi kontrol grubunda  $12,95 \pm 12,10$  paket/yıl, çalışma grubunda ise  $11,22 \pm 8,38$  paket/yıl idi. Alkol kullanımı da grup arasında benzer olup kontrol grubunda %25 ( $n=25$ ), çalışma grubunda %23,6 ( $n=34$ ) oranında gözlemlendi ( $p=0,813$ )

Ek hastalıklar açısından bakıldığında iki grupta anlamlı fark izlenmemiştir. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki oranlar sırayla hipotiroidi (%12'ye %13,9;  $p=0,667$ ), hipertiroidi (%3'e %2,1), diyabet (%4'e %2,8) ve hipertansiyon (%3'e %4,9) olarak gözlemlendi.

Tiroid nodül sıklığı kontrol grubunda %33 ( $n=33$ ), radyasyona maruz kalanlarda ise %50 ( $n=72$ ) oranında saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,01$ ). Tiroid kanseri açısından baktığımızda kontrol grubunda 1 kişide (%1), maruziyeti olan grupta 6 kişide (%4,2) saptandı ancak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,245$ ). Radyasyon maruziyetine göre iki grubun demografik verileri Tablo 6.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 6.2.** Nodülün oluşumundaki faktörlerin tekli ve çoklu regresyon analizi

|                         | Tek Değişkenli Analiz |                  | Çok Değişkenli analiz |              |
|-------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------|
|                         | OR (%95 GA)           | p değeri         | OR (%95 GA)           | p değeri     |
| Radyasyon maruziyeti    | 2,030 (1,196-3,448)   | <b>0,009</b>     | 1,870 (1,082-3,235)   | <b>0,025</b> |
| Yaş (30-39) *           | 3,361 (1,451-7,781)   | <b>0,005</b>     | 3,187 (1,366-7,435)   | <b>0,007</b> |
| Yaş (40-49) *           | 4,539 (1,951-10,562)  | <b>&lt;0,001</b> | 4,110 (1,750-9,654)   | <b>0,001</b> |
| Yaş ( $\geq 50$ ) *     | 4,926 (1,708-14,210)  | <b>0,003</b>     | 4,874 (1,672-14,214)  | <b>0,004</b> |
| Cinsiyet                | 1,503 (0,853-2,649)   | 0,159            | -                     |              |
| Sigara kullanımı        | 1,429 (0,616-3,313)   | 0,406            | -                     |              |
| VKİ                     | 1,023 (0,961-1,089)   | 0,471            | -                     |              |
| Hipotiroidi varlığı     | 1,382 (0,656-2,910)   | 0,394            | -                     |              |
| Ailede tiroid hastalığı | 1,057 (0,586-1,909)   | 0,854            | -                     |              |
| Ailede tiroid kanseri   | 2,512 (0,816-7,733)   | 0,108            | -                     |              |

VKİ: Vücut kitle indeksi, \*: 3.dekattaki hastalarla kıyaslanarak hesaplama yapılmıştır.

Tablo 6.2'de nodül oluşumundaki faktörler tekli ve çoklu regresyon analizinde incelenmiştir. Radyasyon maruziyeti ve yaş istatistiksel olarak anlamlı bulunarak çoklu

regresyon analizinde değerlendirilmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde radyasyon maruziyeti, nodül oluşumu riskini istatistik önemli bir seviyede 2,030 kat artırmaktadır ( $p=0,009$ ). Çok değişkenli analizde bu fark anlamlılık sınırında kalmıştır ( $OR=1,870$   $p=0,025$ ). Tek değişkenli analizde yaş dekatlara bölündü, 3. dekattaki hastalarla kıyaslanarak hesaplama yapıldı. 4. dekatta nodül oluşum riski 3,361 kat ( $p=0,005$ ); 5. dekatta  $OR=4,539$  ( $p<0,001$ ); 6.dekat ve sonrasında risk artışı 4,926 kat ( $P=0,003$ ) olup her düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde 4. dekatta nodül oluşum riski 3,187 kat ( $p=0,007$ ); 5. dekatta  $OR=4,110$  ( $p=0,001$ ); 6.dekat ve sonrasında risk artışı 4,874 kat ( $P=0,004$ ) olarak hesaplanmış olup bu fark anlamlılık sınırında kalmıştır. Cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ, hipotiroidi ve aile hikayesi ile nodül gelişimi arasında anlamlı bir fark saptanmadığı için çok değişkenli analizde değerlendirilmemiştir.

**Tablo 6.3.** Radyasyona maruziyeti olan ve olmayan gruplar arasındaki laboratuvar değerleri

|                                | Maruziyeti olmayan n=100 | Maruziyeti olan n=144 | p değeri     |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| TSH, ortn. (CAA; 25-75)        | 1,86 (1,26-2,85)         | 1,82 (1,26-2,58)      | 0,782        |
| sT4, ortn. (CAA; 25-75)        | 16,4 (14,25-17,60)       | 15,4 (13,75-17,3)     | 0,69         |
| sT3, ortn. (CAA; 25-75)        | 4,76 (4,48-5,25)         | 4,67 (4,22-5,09)      | 0,58         |
| Anti TG pozitif, n (%)         | 15 (16,7)                | 15 (12,1)             | 0,342        |
| Anti TPO pozitif, n (%)        | 12 (12,6)                | 19 (15,2)             | 0,588        |
| TRAB pozitif, n (%)            | 10 (14)                  | 9 (10)                | 0,464        |
| Kalsitonin, ortn. (CAA; 25-75) | 4,64 (2-9,78)            | 4,06 (2-8,34)         |              |
| Ferritin, ortn. (CAA; 25-75)   | 36,75 (20,60-77,85)      | 41,20 (18,6-90,9)     | 0,847        |
| B12, ortn. (CAA; 25-75)        | 401,5 (318,50-479,50)    | 338,5 (262,5-447)     | <b>0,001</b> |
| Folat, ortn. (CAA; 25-75)      | 7,05 (5,29-9,42)         | 6,93 (5,11-9,07)      |              |
| AKŞ, ortn. (CAA; 25-75)        | 86 (81,5-92)             | 87 (81-93)            |              |
| HbA1c, ortn. (CAA; 25-75)      | 5,4 (5,2-5,7)            | 5,4 (5,2-5,7)         | 0,963        |
| Yüksek n (%)                   | 9 (9,1)                  | 9 (7,5)               |              |
| Açlık İnsülin                  | 10,3 (9-13,9)            | 9,5 (6,83-13,8)       |              |
| HOMA IR ort                    | 2,22 (1,57-2,67)         | 2,11 (1,49-3,22)      | 0,667        |
| Yüksek n (%)                   | 24 (28,9)                | 37 (35,2)             |              |

AKŞ: Açlık kan şekeri, CAA: Çeyrekler arası açıklık, Tg: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TRAB: Anti TSH reseptör antikor, TSH: Tiroid stimulan hormon

Radyasyon maruziyetine göre iki grubun laboratuvar değerleri tablo 6.3'te özetlenmiştir. TSH medyanı maruziyeti olan grupta 1,82 mcIU/mL (CAA: 1,26-2,58) ve maruziyeti olmayan grupta 1,86 mcIU/mL (CAA: 1,26-2,85) olarak saptanmıştır ( $p=0,782$ ). Serbest T4 düzeyi maruziyeti olan grupta 15,4 pmol/L (CAA:13,75-17,3), maruziyeti olmayan grupta 16,4 pmol/L (CAA: 14,25-17,60) ( $p=0,69$ ); serbest T3 düzeyi ise 4,67 pmol/L (CAA: 4,22-5,09) vs. 4,76 pmol/L (CAA: 4,48-5,25) olarak ölçülmüştür ( $p=0,58$ ).

Anti TG ve anti TPO pozitifliği iki grupta benzer oran olup, kontrol grubunda anti TG pozitif olanların oranı %16,7 (n=15), çalışma grubunda %12,1 (n=15) görüldü (p=0,342). Anti TPO pozitifliği oranı sırasıyla %12,6 (n=12) ve %15,2 (n=19) izlendi (p=0,588). Maruziyeti olanlarda TRAB pozitifliği %10 (n=9) kişide, kontrol grubunda %14 (n=10) kişide görüldü (p=0,464). Kalsitonin medyan değeri kontrol grubu için 4,64 pg/mL (ÇAA: 2-9,78), radyasyon grubu için 4,06 pg/mL (2-8,34) saptandı.

Ferritin değeri kontrol grubunda 36,75 ng/mL (20,60-77,85), çalışma grubunda 41,20 ng/mL (18,6-90,9) ölçüldü (p=0,847). Folat değeri kontrol ve çalışma grubu için sırasıyla 7,05 ng/mL (5,29-9,42) ve 6,93 ng/mL (5,11-9,07) bulundu. Kontrol grubunda B12 değeri 401,5 pg/mL (318,50-479,50) ölçülürken radyasyon maruziyeti olanlarda 338,5 pg/mL (262,5-447) ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p=0,001).

HbA1c düzeyleri her iki grupta da medyan 5,4 (ÇAA: 5,2-5,7) olup, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,963). HOMA-IR yüksekliği maruziyeti olmayan grupta %28,9, maruziyeti olan grupta %35,2 olarak ölçülmüş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,667).

Tablo 6.4'te kontrol ve çalışma grubunun nodül varlığına göre demografik, laboratuvar ve ultrasonografi verileri karşılaştırılmıştır. Tüm veri grubunda toplam 105 kişide nodül saptandı; bunların %68,6'sı (n=72) radyasyona maruz kalanlar içinde, %31,4'ü (n=33) kontrol grubunda izlendi. Nodülü olanların tamamında yaş ortalaması % 40.48 idi.

Nodülü olanlar içinde cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0,042). Kadın oranı kontrol grubunda %87,9, maruziyeti olan grupta ise %69,4 olarak bulunurken, erkek oranı sırasıyla %12,1 ve %30,6'dır.

Yaş ortalamaları (kontrol grubu:  $39,94 \pm 7,68$  yıl; çalışma grubu:  $40,72 \pm 9,06$  yıl; p=0,638) ve vücut kitle indeksi (VKİ) (kontrol grubu:  $25,02 \pm 3,71$  kg/m<sup>2</sup>; maruziyeti olan grup:  $25,91 \pm 3,93$  kg/m<sup>2</sup>; p=0,299) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubundaki nodülü olmayanların yaş ortalaması  $35,88 \pm 9,34$  yıl olup bu fark nodülü olanlarla istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,028).

Sigara kullanımı yönünden, sigara içmeyenlerin oranı kontrol grubunda %60,6 (n=20) iken maruziyeti olan grupta %50 (n=36)'dir (p=0,334). Sigara bırakma oranları sırasıyla %15,2 ve %11,1; halen sigara kullananların oranı ise %24,2 ve %38,9 olarak belirlenmiştir. Sigara

paket/yıl median değeri her iki grupta da 10 p/y (ÇAA: 6-20 ve 5-20; p=0,585) olarak tespit edilmiştir. Alkol kullanımı ise iki grup arasında benzerlik göstermiştir (kontrol grubu: %24,2 (n=8); maruziyeti olan grup: %25 (n=18); p=0,933).

Tiroid hastalıkları açısından, hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroid kanseri oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır; hipotiroidi: p=0,235; hipertiroidi: yalnızca bir vakada görülmüştür; tiroid kanseri kontrol grubunda 1 kişide (%3), maruziyeti olan grupta 5 kişide (%6,9) izlenmiştir (p=0,662). Diyabet (DM) ve hipertansiyon (HT) açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

**Tablo 6.4.** Nodülü olan hastaların radyasyon maruziyetine göre demografik verileri

|                               | Kontrol grubu n=33 | Maruziyeti Olan n=72 | p değeri     |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Cinsiyet, n (%)               |                    |                      | <b>0,042</b> |
| Kadın                         | 29 (87,9)          | 50 (69,4)            |              |
| Erkek                         | 4 (12,1)           | 22 (30,6)            |              |
| Yaş, ort. ±SS                 | 39,94 ± 7,68       | 40,72 ± 9,06         | 0,638        |
| VKİ, ort. ±SS                 | 25,02 ± 3,71       | 25,91 ± 3,93         | 0,299        |
| Sigara, n (%)                 |                    |                      | 0,334        |
| Yok                           | 20 (60,6)          | 36 (50)              |              |
| Bırakmış                      | 5 (15,2)           | 8 (11,1)             |              |
| Halen kullanmakta             | 8 (24,2)           | 28 (38,9)            |              |
| Sigara p/y ortn. (ÇAA)        | 10 (6-20)          | 10 (5-20)            | 0,585        |
| Alkol, n (%)                  | 8 (24,2)           | 18 (25)              | 0,933        |
| Hipotiroidi, n (%)            | 3 (9,1)            | 13 (18,1)            | 0,235        |
| Hipertiroidi, n (%)           | 0                  | 1 (100)              |              |
| Tiroid kanseri, n (%)         | 1 (3)              | 5 (6,9)              | 0,662        |
| DM, n (%)                     | 2 (6,1)            | 2 (2,8)              | 0,588        |
| HT, n (%)                     | 2 (6,1)            | 4 (5,6)              | 1            |
| İyotlu tuz kullanımı, n (%)   |                    |                      | 0,849        |
| Var                           | 20 (60,6)          | 41 (56,9)            |              |
| Kısmen                        | 7 (21,2)           | 19 (26,4)            |              |
| Yok                           | 6 (18,2)           | 12 (16,7)            |              |
| Ailede tiroid hastalığı n (%) | 11 (33,3)          | 15 (20,8)            | 0,168        |
| Ailede tiroid kanseri n (%)   | 2 (6,1)            | 7 (9,7)              | 0,716        |

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Ailede tiroid hastalığı kontrol grubunda %33,3 (n=11) ve tiroid kanseri %6,1 (n=2) kişide görülmektedir, çalışma grubunda ise %20,8 (n=15) ve %9,7 (n=7) kişide görülmektedir. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,168; p=0,716).

Nodülü olanların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda ortalama TSH değeri 1,41 mIU/mL (ÇAA: 1,16-2,39), maruziyeti olan grupta ise 1,95 mIU/mL (ÇAA: 1,34-2,65) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,171$ ). Kontrol grubunda sT4 ortalama değeri 15,6 pmol/L (ÇAA: 14,1-17,5), maruziyeti olan grupta 15,4 pmol/L (ÇAA: 13,8-18,2) olarak hesaplanmıştır. Bu parametre açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,788$ ). Kontrol grubunda sT3 ortalama değeri 4,68 pmol/L (ÇAA: 4,41-4,93), maruziyeti olan grupta 4,67 pmol/L (ÇAA: 4,25-5,09) olarak bulunmuş ve yine gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,986$ ).

Anti TG pozitifliği kontrol grubunda %12,1 (4 kişi), maruziyeti olan grupta %11,1 (7 kişi) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=1$ ). Kontrol grubunda Anti TPO pozitifliği %9,1 (3 kişi), maruziyeti olan grupta ise %14,3 (9 kişi) olarak kaydedilmiştir. Bu iki grup arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,536$ ). Maruziyeti olanlarda TRAB pozitifliği %12 ( $n=5$ ) kişide, kontrol grubunda %11 ( $n=3$ ) kişide görüldü ( $p=0,536$ ). Kontrol grubunda kalsitonin ortalama değeri 4,43 pg/mL (ÇAA: 2-9,36), maruziyeti olan grupta ise 3,80 pg/mL (ÇAA: 2-8,34) olarak ölçülmüştür. Kalsitonin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,87$ ).

İki grup arasında ferritin ( $p=0,185$ ) ve folat ( $p=0,903$ ) açısından anlamlı fark görülmedi. B12 vitamini düzeyleri çalışma grubunda anlamlı derecede düşük olarak izlendi (kontrol grubu: 412 pg/mL [ÇAA: 315-513]; çalışma grubu: 334 [ÇAA: 261-450];  $p=0,038$ ).

Kontrol grubunda açlık kan şekeri ortalama değeri 87 mg/dL (ÇAA: 83-92), maruziyeti olan grupta ise 87 mg/dL (ÇAA: 81,5-92,5) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ( $p=0,462$ ). Kontrol grubunda HbA1c ortalama değeri 5,6 (ÇAA: 5,3-6), maruziyeti olan grupta ise 5,5 (ÇAA: 5,3-5,7) olarak belirlenmiştir. HbA1c düzeyleri arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,241$ ).

HOMA-IR ve idrar iyot düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,855$  ve  $p=0,793$ ). HOMA-IR yüksekliği kontrol grubunda %28,1, maruziyeti olan grupta ise %33,9 olarak saptanmıştır. Bu veriler tablo 6.5'te özetlenmiştir.

**Tablo 6.5.** Nodülü olan hastaların radyasyon maruziyetine göre laboratuvar verileri

|                                | Kontrol grubu n=33 | Maruziyeti Olan n=72 | p değeri     |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|
| TSH, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 1,41 (1,16-2,39)   | 1,95 (1,34-2,65)     | 0,171        |
| sT4, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 15,6 (14,1-17,5)   | 15,4 (13,8-18,2)     | 0,788        |
| sT3, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 4,68 (4,41-4,93)   | 4,67 (4,25-5,09)     | 0,986        |
| Anti TG pozitif, n (%)         | 4 (12,1)           | 7 (11,1)             | 1            |
| Anti TPO pozitif, n (%)        | 3 (9,1)            | 9 (14,3)             | 0,536        |
| TRAB pozitif, n (%)            | 3 (10)             | 5 (12)               | 0,598        |
| Kalsitonin, ortn. (ÇAA; 25-75) | 4,43 (2-9,36)      | 3,80 (2-8,34)        | 0,87         |
| Ferritin, ortn. (ÇAA; 25-75)   | 25,9 (15,6-56,2)   | 40,65 (17,3-74)      | 0,185        |
| B12, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 412 (315-513)      | 334 (261-450)        | <b>0,038</b> |
| Folat, ortn. (ÇAA; 25-75)      | 7,2 (5,31-9,22)    | 7,12 (5,37-9,2)      | 0,903        |
| AKŞ, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 87 (83-92)         | 87 (81,5-92,5)       | 0,462        |
| HbA1c, ortn. (ÇAA; 25-75)      | 5,6 (5,3-6)        | 5,5 (5,3-5,7)        | 0,241        |
| Yüksek n (%)                   | 5 (15,2)           | 4 (6,4)              |              |
| HOMA IR ortn. (ÇAA; 25-75)     | 2,24 (1,59-2,71)   | 2,12 (1,43-3,3)      | 0,855        |
| Yüksek n (%)                   | 9 (28,1)           | 19 (33,9)            |              |
| İdrar İyot, ortn. (ÇAA; 25-75) | 58,5 (10,5-132)    | 79,5 (5-139,5)       | 0,793        |

AKŞ: Açlık kan şekeri, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, Tg: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TRAB: Anti TSH reseptör antikor, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 6.6’da kontrol ve radyasyon maruziyeti olan gruplardan nodül saptanan kişilerin tiroid ultrasonografi verileri incelenmiştir. Kontrol grubunda tiroid volümü  $11,15 \pm 5,38$  mL, maruziyeti olan grupta ise  $13,69 \pm 15,79$  mL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,421$ ). Diffüz parankim değişikliği kontrol grubunda %18,8, maruziyeti olan grupta %12,9 oranında görülmüştür. Hafif parankim değişikliği kontrol grubunda %68,8, maruziyeti olan grupta ise %65,7 oranındadır. Orta veya ileri düzey parankim değişikliği kontrol grubunda %12,5, maruziyeti olan grupta ise %21,4 olarak tespit edilmiştir. Parankim özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,425$ ).

Kontrol grubunda nodül boyutu  $7,25 \pm 5,04$  mm, maruziyeti olan grupta ise  $8,38 \pm 9,94$  mm olarak bulunmuştur. 10mm’den büyük nodülü olanlar kontrol grubunda %21,9 (7 kişi), maruziyeti olan grupta ise %21,4 (15 kişi) olarak tespit edilmiştir. Her iki parametre için de anlamlı fark görülmedi ( $p=0,778$ ;  $p=0,959$ ).

Sferik şekil yalnızca maruziyeti olan grupta %2,9 ( $n=2$ ) oranında tespit edilmiştir. Solid nodüller kontrol grubunda %81,3 ( $n=26$ ), maruziyeti olan grupta %77,1 ( $n=54$ ) oranındadır. Baskın solid nodüller sadece maruziyeti olan grupta %4,3 ( $n=3$ ) oranında görülmüştür. Baskın kistik yapılar kontrol grubunda %9,4 ( $n=3$ ), maruziyeti olan grupta %5,7 ( $n=4$ ) oranındadır.

Tamamen kistik yapılar ise kontrol grubunda %9,4 (n=3), maruziyeti olan grupta %12,9 (n=9) oranında görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,666).

Anekoik nodüller kontrol grubunda %6,3 (n=2), maruziyeti olan grupta %11,4 (n=8) oranındadır. Hipoekoik nodüller sırasıyla %25 (n=8) ve %31,4 (n=22) oranında tespit edilmiştir. İzoeikoik nodüller kontrol grubunda %18,8 (n=6), çalışma ise %5,7 (n=4) oranında saptanmıştır. Hiperekoik nodüller yalnızca maruziyeti olan grupta %1,4 (n=1) oranında tespit edilmiştir. Karışık ekojeniteli nodüller ise her iki grupta da %50 (n=16 ve n=35) oranında görülmüştür. Ekojenite açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,288).

Düzensiz kenarlı nodüller kontrol grubunda %3,1 (n=1), maruziyeti olan grupta %12,9 (n=9) oranında tespit edilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,165). Kontrol grubunda kalsifikasyon yoktur, maruziyeti olan grupta ise kalsifikasyon bulunmayanlar %90 (n=63), makrokalsifikasyon %7,1 (n=5), mikrokalsifikasyon %2,9 (n=2) oranında izlendi.

TIRADS 2 nodüller kontrol grubunda %9,1 (n=3), maruziyeti olan grupta %13,9 (n=10) oranında; TIRADS 3 nodüller kontrol grubunda %63,6 (n=21), maruziyeti olan grupta %47,2 (n=31) oranında; TIRADS  $\geq 4$  nodüller kontrol grubunda %27,3 (n=9), maruziyeti olan grupta %38,9 (n=28) oranında görülmüştür, TIRADS 5 nodüller sadece maruziyeti olan 4 kişide mevcuttur (p=0,294).

ATA sınıflamasında, 1+2 kategorisi kontrol grubunda %9,1 (n=3), maruziyeti olan grupta %13,9 (n=10) oranında; ATA 3 kategorisi kontrol grubunda %63,6 (n=21), maruziyeti olan grupta %47,2 (n=31) oranında; ATA 4+5 kategorisi kontrol grubunda %27,3 (n=9), maruziyeti olan grupta %38,9 (n=28) oranında tespit edilmiştir (p=0,294).

Kontrol grubunda Bethesda kategorilerine göre dağılım şu şekildedir: Kategori 1: %25 (n=2), kategori 2: %50 (n=4), kategori 3: %12,5 (n=1), kategori 6: %12,5 (n=1). Maruziyeti olan grupta ise: kategori 1: %9,1 (n=2), kategori 2: %54,5 (n=12), kategori 3: %4,5 (n=1), kategori 4: %9,1 (n=2), kategori 6: %22,7 (n=5). Bethesda kategorisinde gruplar arası anlamlı fark izlenmemiştir.

**Tablo 6.6.** Nodülü olanların radyasyon maruziyetine göre tiroid ultrasonografi verileri

|                             | Kontrol grubu n=33 | Maruziyeti Olan n=72 | p değeri |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Tiroid Volüm, ort. $\pm$ SS | 11,15 $\pm$ 5,38   | 13,69 $\pm$ 15,79    | 0,421    |
| Parankim, n (%)             |                    |                      | 0,425    |
| Diffüz                      | 6 (18,8)           | 9 (12,9)             |          |
| Hafif                       | 22 (68,8)          | 46 (65,7)            |          |
| Orta+ İleri                 | 4 (12,5)           | 15 (21,4)            |          |
| Nodul boyutu, ort. $\pm$ SS | 7,25 $\pm$ 5,04    | 8,38 $\pm$ 9,94      | 0,778    |
| >10mm nodül olanlar, n (%)  | 7 (21,9)           | 15 (21,4)            | 0,959    |
| Şekil, n (%)                |                    |                      | 1        |
| Ovoid                       | 32 (100)           | 68 (97,1)            |          |
| Sferik                      | 0                  | 2 (2,9)              |          |
| Yapı, n (%)                 |                    |                      | 0,666    |
| Solid                       | 26 (81,3)          | 54 (77,1)            |          |
| Baskın solid                | 0                  | 3 (4,3)              |          |
| Baskın kistik               | 3 (9,4)            | 4 (5,7)              |          |
| Kistik                      | 3 (9,4)            | 9 (12,9)             |          |
| Ekojenite, n (%)            |                    |                      | 0,288    |
| Anekoik                     | 2 (6,3)            | 8 (11,4)             |          |
| Hipoekoik                   | 8 (25)             | 22 (31,4)            |          |
| İzoekoik                    | 6 (18,8)           | 4 (5,7)              |          |
| Hiperekoik                  | 0                  | 1 (1,4)              |          |
| Karışık                     | 16 (50)            | 35 (50)              |          |
| Kenar, n (%)                |                    |                      | 0,165    |
| Düzensiz                    | 1 (3,1)            | 9 (12,9)             |          |
| Kalsifikasyon, n (%)        |                    |                      |          |
| Yok                         | 32 (100)           | 63 (90)              |          |
| Makro                       | 0                  | 5 (7,1)              |          |
| Mikro                       | 0                  | 2 (2,9)              |          |
| TIRADS, n (%)               |                    |                      | 0,294    |
| 2                           | 3 (9,1)            | 10 (13,9)            |          |
| 3                           | 21 (63,6)          | 31 (47,2)            |          |
| $\geq 4$                    | 9 (27,3)           | 28 (38,9)            |          |
| ATA                         |                    |                      | 0,294    |
| 1+2                         | 3 (9,1)            | 10 (13,9)            |          |
| 3                           | 21 (63,6)          | 31 (47,2)            |          |
| 4+5                         | 9 (27,3)           | 28 (38,9)            |          |
| TİİAB sayısı, n (%)         | 8 (24,2)           | 22 (30,6)            | 0,506    |
| Bethesda, n (%)             |                    |                      |          |
| 1                           | 2 (25)             | 2 (9,1)              |          |
| 2                           | 4 (50)             | 12 (54,5)            |          |
| 3                           | 1 (12,5)           | 1 (4,5)              |          |
| 4                           | 0                  | 2 (9,1)              |          |
| 5                           | 0                  | 0                    |          |
| 6                           | 1 (12,5)           | 5 (22,7)             |          |

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

Tablo 6.7’de tiroid kanseri saptanan hastaların etyolojide etkisi olabilecek özellikleri belirtilmiştir. Örneklem grubu içinde 7 kişide tiroid kanseri saptanmış olup yeterli veri olmadığı için p değeri belirtilmedi. Patolojik olarak hepsinde papiller tiroid kanseri izlendi. 7 kişinin 6’sı radyasyon maruziyeti olan gruptaydı. Kontrol grubundaki hasta ve maruziyet grubundan 5

kişinin kadın olduğu görüldü. Maruziyeti olanların yaş ortalaması  $36,33 \pm 4,15$ ; kontrol grubundaki kişi 46 yaşındaydı. Çalışma grubundaki 5 kişi maruziyetinin 7. Yılından sonra tanı almış. Maruziyeti olan 4 kişinin ailesinde tiroid kanseri hikayesi mevcut. 1 kişi de nodül saptanmadan Graves nedenli tiroidektomi sonucu PTK tanısı aldı. Sadece 1 kişinin  $>10\text{mm}$  nodülü vardı. 5 kişinin TIRADS  $\geq 4$  nodülü saptandı. 1 kişiye subtotal diğerlerine total tiroidektomi yapıldı. Hiç kimse RAİ tedavisi almamıştır.

**Tablo 6.7.** Tiroid kanseri olanların maruziyete göre özelliklerinin karşılaştırılması

|                               | Maruziyeti olmayan n=1 | Maruziyeti olan n=6 |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| Cinsiyet, n (%)               |                        |                     |
| Kadın                         | 1 (100)                | 5 (83,3)            |
| Erkek                         | 0                      | 1 (16,7)            |
| Yaş, ort. $\pm$ SS            | 46                     | $39,33 \pm 4,15$    |
| VKİ, ort. $\pm$ SS            | 23,33                  | $25,38 \pm 3,8$     |
| Sigara, n (%)                 |                        |                     |
| Yok                           | 1 (100)                | 4 (66,7)            |
| Halen kullanmakta             | 0                      | 2 (33,3)            |
| Ailede tiroid hastalığı n (%) | 0                      | 0                   |
| Ailede tiroid kanseri n (%)   | 0                      | <b>4 (66,7)</b>     |
| İyotlu tuz kullanımı, n (%)   |                        |                     |
| Var                           | 0                      | 2 (33,3)            |
| Kısmen                        | 0                      | 2 (33,3)            |
| Yok                           | 1 (100)                | 2 (33,3)            |
| TIRADS, n (%)                 |                        |                     |
| 1                             | 0                      | 1 (16,7)            |
| 2                             | 0                      | 0                   |
| 3                             | 0                      | 1 (16,7)            |
| 4                             | 1 (100)                | 3 (50)              |
| 5                             | 0                      | 1 (16,7)            |

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 6.8’de radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığına göre demografik verileri incelenmiştir. Nodül olmayan grupta kadın oranı %66,7 (n=48), erkek oranı %33,3 (n=24) iken, nodülü olan grupta kadın oranı %69,4 (n=50), erkek oranı %30,6 (n=22) olarak saptanmıştır (p=0,721). Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından nodül olmayan grupta ortalama  $25,32 \pm 4,22 \text{ kg/m}^2$ , nodülü olan grupta ise  $25,91 \pm 3,93 \text{ kg/m}^2$  bulunmuş, gruplar arasında cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark görülmemiştir (p=0,456).

Nodül olmayan gruptaki bireylerin yaş ortalaması  $36,99 \pm 8,28$  yıl, nodülü olan grupta ise  $40,72 \pm 7,74$  yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005). 40 yaş üstündeki

kişileri değerlendirdiğimizde nodülü olmayan bireylerin yaş ortalaması  $45,55 \pm 4,69$ , nodülü olanların  $46,44 \pm 4,11$  olup anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,298$ ).

Sigara kullanımı açısından, sigara içmeyenlerin oranı nodül olmayan grupta %54,2 ( $n=39$ ), nodülü olan grupta %50 ( $n=36$ ); sigarayı bırakmış olanlar sırasıyla %13,9 ( $n=10$ ) ve %11,1 ( $n=8$ ); halen sigara kullananlar ise sırasıyla %31,9 ( $n=23$ ) ve %38,9 ( $n=28$ ) oranında tespit edilmiştir ( $p=0,66$ ). Sigara paket/yıl değerleri ortalama olarak nodül olmayan grupta 8 (5-15), nodülü olan grupta ise 10 (5-20) bulunmuş ( $p=0,296$ ).

Hipotiroidi nodül olmayan grupta %9,7 ( $n=7$ ), nodülü olan grupta %18,1 ( $n=13$ ) oranında görülmüş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,148$ ). Hipertiroidi nodül olmayan grupta %2,8 ( $n=2$ ), nodülü olan grupta ise %1,4 ( $n=1$ ) oranında saptanmıştır. Ailede tiroid hastalığı öyküsü nodül olmayan grupta %26,4 ( $n=19$ ), nodülü olan grupta %20,8 ( $n=15$ ) oranında saptanmış ( $p=0,433$ ). Ailede tiroid kanseri öyküsü ise nodül olmayan grupta %4,2 ( $n=3$ ), nodülü olan grupta %9,7 ( $n=7$ ) oranında görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,19$ ). İyotlu tuz kullanımı açısından da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,922$ ).

**Tablo 6.8.** Radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığına göre demografik verileri

|                               | Nodül olmayan n=72     | Nodülü olan n=72       | p değeri     |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| Cinsiyet, n (%)               |                        |                        | 0,721        |
| Kadın                         | 48 (66,7)              | 50 (69,4)              |              |
| Erkek                         | 24 (33,3)              | 22 (30,6)              |              |
| Yaş, ort. $\pm$ SS            | 36,99 $\pm$ 8,28       | 40,72 $\pm$ 7,74       | <b>0,005</b> |
| Yaş $\geq$ 40 ort. $\pm$ SS   | 45,55 $\pm$ 4,69 (%29) | 46,44 $\pm$ 4,11 (%41) | 0,456        |
| VKİ, ort. $\pm$ SS            | 25,32 $\pm$ 4,22       | 25,91 $\pm$ 3,93       | 0,456        |
| Sigara, n (%)                 |                        |                        | 0,66         |
| Yok                           | 39 (54,2)              | 36 (50)                |              |
| Bırakmış                      | 10 (13,9)              | 8 (11,1)               |              |
| Halen kullanmakta             | 23 (31,9)              | 28 (38,9)              |              |
| Sigara p/y ort. (CAA)         | 8 (5-15)               | 10 (5-20)              | 0,296        |
| Hipotiroidi, n (%)            | 7 (9,7)                | 13 (18,1)              | 0,148        |
| Hipertiroidi, n (%)           | 2 (2,8)                | 1 (1,4)                |              |
| İyotlu tuz kullanımı, n (%)   |                        |                        | 0,922        |
| Var                           | 42 (58,3)              | 41 (56,9)              |              |
| Kısmen                        | 17 (23,6)              | 19 (26,4)              |              |
| Yok                           | 13 (18,1)              | 12 (16,7)              |              |
| Ailede tiroid hastalığı n (%) | 19 (26,4)              | 15 (20,8)              | 0,433        |
| Ailede tiroid kanseri n (%)   | 3 (4,2)                | 7 (9,7)                | 0,19         |

CAA: Çeyrekler arası açıklık, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 6.9’da Radyasyon maruziyeti olan kişilerin nodül varlığına göre mesleki maruziyet durumları özetlenmiştir. Radyasyona maruz kalan 144 kişinin nodül durumu eşit olup 72 kişi olarak izlendi. Radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığıyla meslek arasında bir ilişki bulunmadı ( $p=0,489$ ). Nodülü olmayanların %9,7’si doktor, %44,4’ü hemşire, %25’i tekniker ve %20,8i diğer meslek grubuna dahildi. Nodülü olanların %6,9’u doktor, %51,4’ü hemşire, %29,2’si tekniker, %12,5’i diğer meslek gruplarına aitti.

Çalışılan yer açısından baktığımızda; nodülü olmayanların %13,9’u kardiyoloji, %47,2’si ameliyathane, %15,3’ü radyoloji, %13,9’u nükleer tıp, %6,9’u radyasyon onkolojisi, %2,8’i diğer alanlarda çalışmaktadır. Nodülü olanların %16,7’si kardiyoloji, %28,9’u ameliyathane, %18,1’i radyoloji, %15,3’ü nükleer tıp, %6,9’u radyasyon onkolojisi ve %4,2’si diğer alanlarda çalışmaktadır. Nodül varlığı ve çalışılan ortam arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,947$ ).

Radyasyona maruz kalınan işlem açısından veriler incelendiğinde %1,4’ü ercp, %6,9’u radyoterapi, %15,3’ü radyonüklid tanı ve tedavi, %1,4’ü mamografi sırasında radyasyona maruz kalıp her iki grup için oranlar aynıdır. Nodülü olmayanların %15,3’ü olanların %18,1’i anjiyografi sırasında; sırasıyla %6,9’a %5,6’sı BT sırasında; %5,6’ya %9,7’si röntgen sırasında; %47,2’ye %41,7’si skopi sırasında radyasyona maruz kalmaktadır. İşlem ve nodül varlığı açısından fark izlenmemiştir ( $p=0,983$ ).

Önlük ve boyunluk kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmadı ( $p=0,475$ ;  $p=0,484$ ). Dozimetredeki vücut ölçümü ortalaması nodül olmayan grupta  $0,16 \pm 0,10$  mSv, nodülü olan grupta ortalama  $0,17 \pm 0,12$  mSv izlenmiştir. Cilt ölçümü, nodülü olanlarda  $0,21 \pm 0,11$  mSv, nodülü olmayanlarda  $0,22 \pm 0,12$  mSv saptanmıştır. Dozimetre ölçümleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,589$ ;  $p=0,516$ ).

Nodülü olmayanların maruz kaldığı süre ort.  $8,82 \pm 6,77$  yıl, nodülü olanların ise  $11,94 \pm 9,06$  yıl saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,056$ ). On yıl ve üzeri çalışanları kıyasladığımızda nodülü olmayanların %33,3’ü ( $n=24$ ), olanların ise %50’si ( $n=36$ ) saptanmış olup istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,043$ ).

**Tablo 6.9.** Radyasyon maruziyeti olan kişilerin nodül varlığı ile mesleki özellikleri ilişkisi

|                                 | Nodül olmayan n=72 | Nodülü olan n=72 | p değeri     |
|---------------------------------|--------------------|------------------|--------------|
| Meslek, n (%)                   |                    |                  | 0,489        |
| Doktor                          | 7 (9,7)            | 5 (6,9)          |              |
| Hemşire                         | 32 (44,4)          | 37 (51,4)        |              |
| Tekniker                        | 18 (25)            | 21 (29,2)        |              |
| Diğer                           | 15 (20,8)          | 9 (12,5)         |              |
| Çalıştığı yer, n (%)            |                    |                  | 0,947        |
| Kardiyoloji                     | 10 (13,9)          | 12 (16,7)        |              |
| Ameliyathane                    | 34 (47,2)          | 28 (28,9)        |              |
| Radyoloji                       | 11 (15,3)          | 13 (18,1)        |              |
| Nükleer Tıp                     | 10 (13,9)          | 11 (15,3)        |              |
| Radyasyon Onkolojisi            | 5 (6,9)            | 5 (6,9)          |              |
| Diğer                           | 2 (2,8)            | 3 (4,2)          |              |
| Yapılan işlem                   |                    |                  | 0,983        |
| Anjiyografi                     | 11 (15,3)          | 13 (18,1)        |              |
| ERCP                            | 1 (1,4)            | 1 (1,4)          |              |
| Bilgisayarlı Tomografi          | 5 (6,9)            | 4 (5,6)          |              |
| Röntgen                         | 4 (5,6)            | 7 (9,7)          |              |
| Skopi                           | 34 (47,2)          | 30 (41,7)        |              |
| Radyoterapi                     | 5 (6,9)            | 5 (6,9)          |              |
| Radyonüklid tanı ve tedavi      | 11 (15,3)          | 11 (15,3)        |              |
| Mamografi                       | 1 (1,4)            | 1 (1,4)          |              |
| Önlük kullanımı, n (%)          | 51 (70,8)          | 47 (65,3)        | 0,475        |
| Boyunluk kullanımı, n (%)       | 49 (68,1)          | 45 (62,5)        | 0,484        |
| Dozimetre, ort. $\pm$ SS        |                    |                  |              |
| Vücut                           | 0,16 $\pm$ 0,10    | 0,17 $\pm$ 0,12  | 0,589        |
| Cilt                            | 0,21 $\pm$ 0,11    | 0,22 $\pm$ 0,12  | 0,516        |
| Maruz kaldığı yıl, ort $\pm$ SS | 8,82 $\pm$ 6,77    | 11,94 $\pm$ 9,06 | <b>0,056</b> |
| On yılın üstünde çalışan, n (%) | 24 (33,3)          | 36 (50)          | <b>0,043</b> |

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

Tablo 6.10’da Radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığı açısından laboratuvar verileri incelenmiştir. Nodül olmayan grupta TSH median değeri 1,76 mIU/L (ÇAA: 1,18-2,54), nodülü olan grupta ise 1,95 mIU/L (ÇAA: 1,34-2,65) olarak bulunmuştur (p = 0,409). Bu sonuç, iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Nodül olmayan ve nodülü olan gruplarda sT4 ortanca değeri aynı olup 15,4 pmol/L’dir. ÇAA ise nodül olmayan grupta 13,75-16,95, nodülü olan grupta ise 13,8-18,2 olarak tespit edilmiştir (p = 0,376). Her iki grupta da sT3 ortanca değer 4,67 pmol/L olarak tespit edilmiştir. ÇAA, nodül olmayan grupta 4,22-5,09, nodülü olan grupta ise 4,25-5,09 aralığındadır (p = 0,628).

Nodül olmayan grupta anti TG %13,1 (n = 8), nodülü olan grupta %11,1 (n = 7) oranında pozitif bulunmuştur (p = 0,732). Anti TPO nodül olmayan grupta %16,1 (n = 10), nodülü olan

grupta ise %14,3 (n = 9) oranında pozitiflik gözlenmiştir (p = 0,774). TRAB nodül olmayan grupta ortalama değeri 0,56 IU/L (ÇAA: 0,32-1,10), nodülü olan grupta ise 0,67 IU/L (ÇAA: 0,39-1,06) olarak hesaplanmıştır (p = 0,441).

Kalsitonin, ferritin, B12 vitamini, folat, açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0,05). HOMA-IR değerleri, her iki grupta benzer seviyelerde bulunmuş ve yüksek HOMA-IR oranı nodül olmayan grupta %34,6, nodülü olan grupta %33,9 olarak tespit edilmiştir. HbA1c yüksekliği ise her iki grupta sırasıyla %8,6 ve %6,4 oranında bulunmuş, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Nodül olmayan grupta ortalama tiroid volümü  $10,46 \pm 5,22$  ml iken, nodülü olan grupta bu değer  $13,67 \pm 15,58$  ml olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,037).

**Tablo 6.10.** Radyasyona maruz kalan kişilerin nodül varlığı açısından laboratuvar verileri

|                                | Nodül olmayan n=72 | Nodülü olan n=72  | p değeri     |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| TSH, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 1,76 (1,18-2,54)   | 1,95 (1,34-2,65)  | 0,409        |
| sT4, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 15,4 (13,75-16,95) | 15,4 (13,8 -18,2) | 0,376        |
| sT3, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 4,67 (4,22-5,09)   | 4,67 (4,25-5,09)  | 0,628        |
| Anti TG pozitif, n (%)         | 8 (13,1)           | 7 (11,1)          | 0,732        |
| Anti TPO pozitif, n (%)        | 10 (16,1)          | 9 (14,3)          | 0,774        |
| TRAB, ortn. (ÇAA; 25-75)       | 0,56 (0,32-1,10)   | 0,67 (0,39-1,06)  | 0,441        |
| Kalsitonin, ortn. (ÇAA; 25-75) | 4,29 (2,17-8,36)   | 3,8 (2-8,34)      | 0,833        |
| Ferritin, ortn. (ÇAA; 25-75)   | 42 (24,7-91,4)     | 40,65 (17,3-74)   | 0,361        |
| B12, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 344 (264-432)      | 334 (261-450)     | 0,532        |
| Folat, ortn. (ÇAA; 25-75)      | 6,79 (4,91-8,51)   | 7,12 (5,37-9,2)   | 0,242        |
| AKŞ, ortn. (ÇAA; 25-75)        | 87 (80-93)         | 87 (81,5-92,5)    | 0,81         |
| HbA1c, ortn. (ÇAA; 25-75)      | 5,4 (5,2-5,7)      | 5,5 (5,3-5,7)     | 0,687        |
| Yüksek n (%)                   | 5 (8,6)            | 4 (6,4)           |              |
| HOMA IR ort                    | 2,1 (1,56-3,17)    | 2,12 (1,43-3,30)  | 0,922        |
| Yüksek, n (%)                  | 18 (34,6)          | 19 (33,9)         |              |
| İdrar İyot, ortn. (ÇAA; 25-75) | 82,5 (6-138)       | 79,5 (5-139,5)    | 0,833        |
| Tiroid volümü ort. $\pm$ SS    | $10,46 \pm 5,22$   | $11,94 \pm 5,44$  | <b>0,049</b> |

AKŞ: Açlık kan şekeri, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, Tg: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TRAB: Anti TSH reseptör antikor, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 6.11’da radyasyon maruziyeti olanlarda yaş ve on yılın üzerinde çalışanlarda istatistiksel anlamlı çıkan değerler tek ve çok değişkenli regresyon analiziyle incelendi. Tek değişkenli regresyon analizinde 10 yıl ve üzerinde çalışanlarda nodül gelişim riski 2 kat

artmaktadır (p=0,044). 3.dekata göre her 10 yılda bir yaş artışı ile nodül gelişimi için risk de artmaktadır. 4. dekat için 3,4 kat (p=0,035), 5.dekat için 4,533 (p=0,009), 6. dekat ve sonrası için 6,12 kat (p=0,016) bulunmuştur. Çok değişkenli analizde değerlendirdiğimizde 10 yıl ve üzeri maruziyeti olanlarla 4. dekat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,306; p=0,064).

**Tablo 6.11.** Radyasyon maruziyeti olanlarda nodül gelişimi açısından tekli ve çoklu regresyon analizi

|                           | Tek Değişkenli Analiz |              | Çok Değişkenli analiz |              |
|---------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
|                           | OR (%95 GA)           | p değeri     | OR (%95 GA)           | p değeri     |
| 10 yıl ve üzeri maruziyet | 2 (1,020-3,922)       | <b>0,044</b> | 1,459 (0,707-3,012)   | 0,306        |
| Yaş (30-39) *             | 3,4 (1,092-10,585)    | <b>0,035</b> | 2,997 (0,937-9,578)   | 0,064        |
| Yaş (40-49) *             | 4,533 (1,466-14,018)  | <b>0,009</b> | 3,808 (1,174-12,351)  | <b>0,026</b> |
| Yaş ( $\geq$ 50) *        | 6,12 (1,394-26,876)   | <b>0,016</b> | 4,779 (1,010-22,603)  | <b>0,048</b> |

\*: 3.dekattaki hastalarla kıyaslanarak hesaplama yapılmıştır.

## 7. TARTIŞMA

İyonlaştırıcı radyasyona çocukluk çağında maruziyetin tiroid kanseri için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ancak yetişkinler için radyasyonun tiroid üzerindeki etkileri belirsizdir. Biz de çalışmamızda mesleki olarak radyasyona maruz kalanların tiroide etkilerini, özellikle nodül ve kanser oluşumuna etkisini incelemeyi amaçladık. Hastanemizde radyasyonlu alanlarda çalışanlara tiroid ultrasonografisini ve laboratuvar değerlerini inceledik.

İki grubun demografik verilerine baktığımızda anlamlı bir fark izlenmedi, yaş, cinsiyet, VKİ, ek hastalıklar, sigara kullanımı açısından birbiriyle dengeli olduğu görüldü. Yaş ortalaması kontrol grubunda  $37,22 \pm 9,45$  yıl, çalışma grubunda  $38,45 \pm 8,20$  yıl olup aralarında anlamlı fark yoktur. Hastanede radyasyon ortamında çalışan kadın sayısı daha fazla olması nedeniyle kadın katılımcı oranı daha fazlaydı. Çalışma grubunda %68.1 (n=98) kadın katılımcıya göre kontrol grubundaki dağılım uyumu açısından % 74 (n=74) kadın dahil edildi.

Radyoterapi sonrası hipotiroidi gelişmesi bilinen bir durumdur, hipotiroidi dışında Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tiroid kanseri de görülebilen tiroid hastalıklarıdır [114]. Çalışmamızda hipotiroidi ve hipertiroidi açısından iki grup arasında fark izlenmedi. Literatürü taradığımızda radyasyonun sT3, sT4, TSH üzerine etkileri konusunda çelişkili veriler olduğu görüldü. El-Benhawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mesleki olarak radyasyon maruziyeti olan grupta sT3 ve anti TPO düzeylerinin yüksek, TSH baskılı olduğu görülmüştür [117]. Başka bir çalışmada ise radyasyon maruziyeti olan erkeklerde TSH ve T4 değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ancak T3 ile ilişkisi olmadığı rapor edilmiştir [118]. 160 kişilik mesleki radyasyon maruziyeti olanlarla yapılan çalışmada radyasyon maruziyeti olan kadınlarda maruz kalmayanlara göre daha fazla otoimmün tiroid hastalığı görüldüğü, maruziyet 5 yılın üzerine çıktığında riskin arttığı belirtilmiştir [123]. Nükleer santrali kazası ve atom bombası sonrası yapılan çalışmalarda pozitif antikor ve otoimmün hastalık sıklığı açısından da anlamlı ve anlamsız çıkan çalışmalar mevcuttur [119-122]. Çalışmamızda tiroid fonksiyon testleri ve antikorları açısından fark saptanmadı. Bu ilişkiyi incelemek için daha fazla katılımcı ile çalışmalar yapılabilir.

Radyasyon maruziyeti olan grupta B12 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,001$ ). Bu eksiklik B12 yetersizliği düzeyinde olmayıp ortanca değer  $338,5 \text{ pg/mL}$  (CAA:262,5-447), kontrol grubunda ise  $401,5 \text{ pg/mL}$  (CAA:318,5-497,5) görüldü. B12 eksikliği atrofik gastrit ile otoimmün tiroid hastalıklarına eşlik edebilir. Ancak otoantikor

pozitifliği ile B12<300 pg/mL seyreden sadece 8 kişi vardır ve bunu değerlendirmek için kişi sayısı yetersizdir. Pek çok insan vitamin replasmanı kullanıp, ilaç sorgulamasında bunu belirtmemektedir, aradaki farkın oluşmasına bu durum sebep olabilir. Ancak B12'nin DNA metabolizmasında önemli bir rolü olduğunu bilmekteyiz, literatürü taradığımızda Şili'de coğrafik konuma göre güneş radyasyonuna daha fazla kalan 65 yaş üstü kişilerde B12 eksikliği saptanmış ancak folat eksikliği saptanmamıştır [130]. Rektum kanseri hastalarında radyoterapiden 4-6 hafta sonra serumda B12 düşüşü olduğu izlenmiştir [131]. Gama ışını verilen farelerde B12 ve folat düşüşü anlam bulunmuştur [132], başka bir çalışmada gama ışınına maruz bırakılan farelerle yapılan çalışmalarda ışınlama öncesi B12 verilen farelerde DNA hasarının ve anormal sperm sayısının azaldığı görülmüş [133]. Folik asit eksikliği olmayan ancak B12 eksikliği olan Avustralyalı genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada B12 takviyesi sonrası DNA hasarı göstergesi olan mikronükleus sıklığının azaldığı saptanmıştır [134]. Çalışmamızda radyasyon maruziyeti olanların B12 seviyesinin daha düşük olmasını DNA hasarı onarımına bağlamak zor olsa da akılda bulundurulması gereken bir durum olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda çalışmalar yapılırsa ilerde radyasyona maruz kalan kişilere B12 takviyesi önerilebilir.

Radyasyona maruz kalan grupta %50 (n=72), kontrol grubunda %33(n=33) oranında nodül saptadık. Nodüle etki eden risk faktörleri ile düzeltme yaptığımızda 1.8 kat risk artışı bulundu ( $p=0,025$ ). 18-65 yaş arası hastalarda sonografik olarak nodül saptama oranı değişkenlik gösterse de ülkemizde ve Almanya'da yapılan çalışmalarda %23,5 civarında izlenmiş ve yaşla beraber sıklığı arttığı gösterilmiştir [69, 81, 82]. Çin'de 2021 yılında yapılan bir çalışmada toplumda rastlantısal saptanan nodül oranı ise %38 oranında saptanmış [135]. Literatürde radyasyona maruziyeti olan sağlık çalışanlarıyla yapılan çalışmalara baktığımızda nodül saptanma oranı %34-47 arası değişmektedir [29, 30]. Çin'de 1648 kişi ile yapılan çalışma hariç hasta sayımız diğer çalışmalardan fazla ve kontrol grubu içeriyordu. Çalışma grubunda daha yüksek oranda nodül saptanması radyasyonun nodül gelişimiyle ilişkisini güçlendirmektedir. Literatürde radyasyon maruziyeti ve nodül arasında ilişki saptamayan tek bir çalışma bulduk.[136]

Nodülü olanları kendi içinde incelediğimizde kontrol grubunun yaş ortalaması  $39,94 \pm 7,68$  yıl, çalışma grubunun  $40,72 \pm 9,06$  yıl olup iki grup arasında fark yoktur ( $p=0,638$ ). Ancak çalışma grubunda nodülü olan ve olmayanları değerlendirdiğimizde nodülü olanların yaş ortalaması daha ileri yaşta olduğu ve istatistiksel anlamlı görüldü. Yaş arttıkça tiroid nodül sıklığının arttığı kılavuzlarda, çalışmalarda bahsedilmektedir [69]. Cinsiyet dağılımına

baktığımızda kontrol grubunda %87,9 kadın, %12,1 erkek; çalışma grubunda %69,4 kadın, %30,6 erkek olduğu görüldü, her iki grupta da kadınlarda daha sık nodül izlense de radyasyona maruz kalan grupta kadın/erkek arasındaki oran erkeklerin lehine arttığı görüldü, bu durum anlamlı saptandı ( $p=0,042$ ). Literatürde kadın erkek arasında nodül sıklığı açısından 4:1 oranı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda radyasyon maruziyeti olan grupta erkeklerde kadınlara oranla yaş ortalamasının daha büyük olduğu, sigara (bırakmış ve devam eden) kullanımı yüzdesinin daha fazla olduğu, çalışma sürelerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu verilerde sayı azlığı nedeniyle istatistiksel fark izlenmemiştir ancak erkeklerin oransal olarak yüksekliğini bu durumla açıklayabiliriz.

Çalışma grubunda sigara kullanma sıklığı daha fazla olsa da sigara ve alkol açısından anlamlı fark saptanmadı. Hipotiroidi, hipertiroidi, diyabet ve hipertansiyon açısından fark izlenmedi. Literatürde hipotiroidinin, diyabet ve hipertansiyonu içeren metabolik sendromun tiroid nodül prevalansı ile ilişkili olduğu bahsedilmektedir [137]. Açlık kan şekeri, hemoglobin A1c ve insülin direnci açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Nodülü olanlar arasında da radyasyon maruziyeti olanlarda B12 seviyeleri anlamlı olarak düşük izlendi ( $p=0,038$ ). Hipotiroidi olanların yaklaşık 1/3'ünde parietal hücre antikoru gelişerek B12 eksikliği olmaktadır, ancak nodül gelişimiyle direkt ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmadı [69]. B12 açısından yukarıda açıkladığımız durumlar geçerli olabilir.

Demir eksikliğinin tiroid nodülü olanlarda rastlandığı, hipotiroidisi olan hastalarda ferritin  $>100$  olduğu durumlarda hormon tedavisine daha iyi yanıt alındığı literatürde belirtilmektedir [138]. Çalışmamızda ferritin ortanca değeri  $<100$  görüldü ancak bakılan gruplar açısından anlamlı fark bulunmadı. İyot eksikliği tiroid nodül gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür bunu değerlendirmek açısından iyotlu tuz kullanımını sorguladık ve idrar iyotuna baktık. Kontrol grubunda idrar iyot düzeyi daha düşük izlense de anlamlı saptanmadı. 2024 yılında yapılan çalışmada idrar iyotu  $<100$   $\mu\text{g/L}$  ve  $>300$   $\mu\text{g/L}$  seviyelerinde tiroid hastalıklarında artış olduğu izlenmiş [139]. Güvenilir idrar iyotu düzeyinin 100-299  $\mu\text{g/L}$  aralığında olabileceği önerilmiş.

Nodülü olanların ultrasonografi verilerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. El-Benhawy ve ark. yaptığı çalışmada radyasyon maruziyeti olanların olmayanlara göre tiroid hacminin daha büyük olduğu, solid nodül oranının da yüksek olduğunu göstermiştir, aynı çalışmada tiroid antikor pozitifliği de çalışma grubunda daha yüksek izlenmiştir [117]. Bizim çalışmamızda anlamlı bir fark izlenmese de tiroid hacmi çalışma

grubunda daha büyük izlendi, aynı şekilde tiroid antikor pozitifliğinin de bu grupta daha fazla olduğu görüldü. Volüm artışı otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirilebilir. Esen ve Erdem yaptıkları çalışmada radyasyon maruziyeti olan hastane çalışanlarının en az 1 yıl arayla bakılan son iki tiroid ultrasonografisini karşılaştırdığında, 10 yıldan fazla çalışanların kenar düzensizliğinin daha fazla olduğunu belirtmiştir [29]. Çalışmamızda biz de maruziyeti olan grupta daha yüksek oranda kenar düzensizliği bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hipoekoik nodül, mikrokalsifikasyon, TIRADS ve ATA skorlarının 4-5 olması nodülün malign olma ihtimalini arttıran durumlardır. Radyasyon maruziyeti olan grupta bunların sıklığı daha fazlaydı. TIRADS 5 sadece radyasyon maruziyeti olan grupta görüldü. Yapılan biyopsi oranı da yine çalışma grubunda daha fazla izlendi.

Radyasyona maruz kalan grupta saptanan nodüllerin %7'sinde (5/72), kontrol grubunun %3'ünde (1/33) malignite saptandı. Toplumda nodüllerin yaklaşık %5'inde malignite saptanmaktadır [83]. Mesleki radyasyona maruz kalanların yaşam boyu kanser riski değerlendirildiğinde en yüksek riskin tiroid, meme ve kolon kanserinde olduğu görülmüştür [18, 19]. Maruziyeti olanların 5/6'sı maruziyet süresi 7 yılı geçtikten sonra tanı almıştır. Kanser tanısı olup maruziyeti olan 4 kişinin ailesinde tiroid kanseri hikayesi mevcuttu, bu durum radyasyondan bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebilir, bununla birlikte radyasyona maruziyetin aile hikayesi olanlarda riski arttırabileceği öne sürülebilir. Çalışmamızda kontrol grubuna göre kanser oranı yüksek izlense de toplam kanser tanısı alan kişi az sayıda olup, radyasyonla ilişkisini göstermek için daha büyük örneklem grubuyla çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz. İleriki dönemde bu konuda çok merkezli bir çalışma yapmayı amaçlıyoruz.

Nükleer santral işçileriyle yapılan bir çalışmada tiroid kanseri insidansı yüksek bulunmuş ancak anlamlı saptanmamıştır [10], Kesminiene ve ark. ise Çernobil işçileriyle yaptığı çalışmada radyasyon maruziyeti ile tiroid kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bildirilmiştir [126]. 2025 yılında yapılan bir metaanalizde tiroid kanseri ile radyasyon arasındaki ilişkinin zayıf olduğu anlamlı ve anlamsız çıkan çalışmalar olduğu belirtilmiştir [140]. Literatürde geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalar ultrasonografik değerlendirme olmayan anket yoluyla yapılan çalışmalar olduğu görüldü [23, 141]. Çalışmamızı temel aldığımız, hastanemizde 5 yıl önce yapılan bir çalışmada ameliyathane çalışanları tiroid ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve nodül saptanan hastaların %14'üne kanser tanısı konmuştur [28]. Çalışmamızın kuvvetli yönü olarak mesleki radyasyon maruziyeti ile yapılan çalışmalardan farkı, kontrol grubu içermesi ve daha fazla katılımcı içermesidir, ancak yine de daha büyük popülasyonda çok merkezli çalışmalar yapılması tiroid kanseri ile radyasyon

ilişkilisini belirlemek için gereklidir. Çalışmamızda mesleki radyasyon dışındaki radyasyon maruziyeti açısından sorgulandığında tanısal veya tedavi amaçlı anjiyografi yapılan kimse yoktu ancak tanısal amaçlı çekilen röntgen, tomografi, sintigrafi hikayelerini sorgulamadık.

Radyasyona maruz kalanları kendi içinde değerlendirdiğimizde nodülü olanların daha ileri yaşta olduğunu bulduk, ayrıca maruz kaldığı yıl süresi ve 10 yıldan fazla çalışan grup açısından da nodülü olanlar anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak yaşla beraber değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamsız saptadık. Aslan ve ark. yaptığı çalışmada 10 yıl üzerinde radyasyon maruziyetinin nodül sıklığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur, ancak bu durumun yaşla da açıklanabileceğini belirtmiştir [30].

Radyasyona maruz kalanların kendi için nodül varlığına göre laboratuvar verileri açısından bir fark izlenmedi. Tiroid volümü ortalaması nodülü olanlarda daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü, literatürle uyumlu bulundu.

Çalışma alanı ve yapılan işlem açısından nodül sıklığında anlamlı bir fark bulunmadı. Yapılan çalışmalarda kardiyologların ve anjiyografi laboratuvarında çalışanların daha yüksek dozlara maruz kaldıkları saptanmıştır [14, 15]. Çalışmamızda dozimetre ölçümleri nodül varlığı açısından istatistiksel olarak farklı saptanmadı. Nükleer tıpta çalışanların daha yüksek mSv ölçümleri olduğu görüldü, ancak kardiyolojide çalışanlar acil vaka durumlarında dozimetrelerini takmayı untabildiklerini belirttiler. Bu sebeple dozimetre verilerinin güvenilirliği zayıftır. Hiç kimsenin dozimetre ölçümü periyodik olarak izin verilen 4mSv'yi geçmemiştir. Ancak iyonize radyasyonun dozdan bağımsız stokastik etkisini unutmamak gerekir. Koruyucu önlük ve boyunluk kullanımı nodül grubunda daha düşük oranda olduğu bulundu, istatistiksel fark saptanmadı ancak radyasyon maruziyeti olan çalışanların koruyucu giysilerin ve dozimetre kullanımının önemi konusunda eğitimlerin artırılması gerekmektedir.

Literatür taraması yaptığımızda yapılan çalışmalarda aktif olarak çalışan kişilerin dahil edilmiş olduğunu fark ettik, radyasyon alanlarında çalışan bu kişilerin ileriki yaşlarda, emeklilik sonrası dönemdeki nodül ve kanser sıklığı ile ilgili bir veri bulunamadı. Bu kişilerin yıllar içinde takip edilerek uzun dönem analizlerinin yapılması, ileri yaştaki kontrol grubuyla karşılaştırılması tarama programı gerekliliği açısından daha doğru bilgi verecektir.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, mesleki radyasyon maruziyetinin sağlık çalışanlarında nodül sıklığını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırdığını saptadık.

Tiroid kanseri gelişimiyle radyasyon maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Tiroid kanseri tanısı alan maruziyet grubunda daha fazla bulunsa da kişi sayısının az olması nedeniyle aradaki ilişkiyi belirlemek için daha büyük örneklem grubuna ihtiyaç vardır. İlerleyen dönemde bu çalışmayı çok merkezli bir çalışma haline getirmeyi amaçlıyoruz. Ayrıca maruziyeti olan kişilerin daha uzun süre boyunca takibinin gerekebileceğini düşündürmekteyiz. Literatürdeki çalışmalar kesitsel olarak yapılmış olup uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalar sonucunda radyasyon maruziyeti olanlar için tarama programları geliştirilebilir.

B12 düzeyini radyasyon maruziyeti olan grupta daha düşük saptadık. DNA onarımında B12'nin etkisini göz önüne alarak bu konu üzerine çalışmalar yapılabilir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Pizzato, M., et al., *The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. **10**(4): p. 264-272.
3. Li, M., L.D. Maso, and S. Vaccarella, *Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020. **8**(6): p. 468-470.
4. Organization, W.H. *Ionizing radiation and health effects*. 2023 [cited 2023].
5. Saenko, V. and N. Mitsutake, *Radiation-Related Thyroid Cancer*. Endocrine Reviews, 2024. **45**(1): p. 1-29.
6. Little, M.P., et al., *Assessment of thyroid cancer risk associated with radiation dose from personal diagnostic examinations in a cohort study of US radiologic technologists, followed 1983–2014*. BMJ Open, 2018. **8**(5): p. e021536.
7. Han, M.A. and J.H. Kim, *Diagnostic X-Ray Exposure and Thyroid Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis*. Thyroid, 2018. **28**(2): p. 220-228.
8. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103*. Ann ICRP, 2007. **37**(2-4): p. 1-332.
9. Akiba S, L.J., Ezaki H, Ron E, Ishimaru T, Asano M, Shimizu Y, Kato H *Thyroid Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors, 1958-79*. Radiation Effects Research Foundation 1992.
10. Jeong, M., et al., *Radiation exposure and cancer incidence in a cohort of nuclear power industry workers in the Republic of Korea, 1992-2005*. Radiat Environ Biophys, 2010. **49**(1): p. 47-55.
11. Ivanov, V.K., et al., *Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia*. Radiation and Environmental Biophysics, 2008. **47**(4): p. 463-467.
12. Kim, J.B., J. Lee, and K. Park, *Radiation hazards to vascular surgeon and scrub nurse in mobile fluoroscopy equipped hybrid vascular room*. Annals of Surgical Treatment and Research, 2017. **92**(3): p. 156.
13. Häusler, U., R. Czarwinski, and G. Brix, *Radiation exposure of medical staff from interventional x-ray procedures: a multicentre study*. European Radiology, 2009. **19**(8): p. 2000-2008.
14. Sharkey, A.R., et al., *Occupational radiation exposure in doctors: an analysis of exposure rates over 25 years*. The British Journal of Radiology, 2021. **94**(1127): p. 20210602.

15. Venneri, L., et al., *Cancer risk from professional exposure in staff working in cardiac catheterization laboratory: insights from the National Research Council's Biological Effects of Ionizing Radiation VII Report*. Am Heart J, 2009. **157**(1): p. 118-24.
16. El-Sayed, T., et al., *Radiation-Induced DNA Damage in Operators Performing Endovascular Aortic Repair*. Circulation, 2017. **136**(25): p. 2406-2416.
17. Kirkwood, M.L., et al., *Surgeon radiation dose during complex endovascular procedures*. Journal of Vascular Surgery, 2015. **62**(2): p. 457-463.
18. Lee, W.J., et al., *Projected lifetime cancer risks from occupational radiation exposure among diagnostic medical radiation workers in South Korea*. BMC Cancer, 2018. **18**(1).
19. Lee, W.J., et al., *Lifetime cancer risks from occupational radiation exposure among workers at interventional radiology departments*. Int Arch Occup Environ Health, 2021. **94**(1): p. 139-145.
20. Kikuchi, S., et al., *Accuracy of fine-needle aspiration cytology in patients with radiation-induced thyroid neoplasms*. Br J Surg, 2003. **90**(6): p. 755-8.
21. Nikiforova, M.N., et al., *Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas*. Cancer Lett, 2004. **209**(1): p. 1-6.
22. Iglesias, M.L., et al., *Radiation exposure and thyroid cancer: a review*. Arch Endocrinol Metab, 2017. **61**(2): p. 180-187.
23. Kitahara, C.M., et al., *Occupational radiation exposure and thyroid cancer incidence in a cohort of U.S. radiologic technologists, 1983-2013*. Int J Cancer, 2018. **143**(9): p. 2145-2149.
24. Zhang, P., C.H. Zhu, and X. Dong, *[Analysis of abnormal results of thyroid B-ultrasonography in medical radiological workers in Nanjing, China]*. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2019. **37**(12): p. 940-942.
25. Antonelli, A.S., G.; Cambuzza, C.; Bianchi, F.; Tana L, *Is Occupationally Induced Exposure to Radiation a Risk Factor for Thyroid Nodule Formation?* Archives of Environmental Health: An International Journal, 1996. **51**(3): p. 177-180.
26. Violante, F.S., et al., *Lack of association between occupational radiation exposure and thyroid nodules in healthcare personnel*. International Archives of Occupational and Environmental Health, 2003. **76**(7): p. 529-532.
27. Vimercati, L., et al., *Prevalence of Thyroid Diseases in an Occupationally Radiation Exposed Group: A Cross-Sectional Study in a University Hospital of Southern Italy*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019. **19**(6): p. 803-808.
28. Ersöz, Ş.K., Y.; Okudur, N.O.; Genç V., *Radiation Exposure and Thyroid Cancer Development in Operating Room Staff*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2023. **75**: p. 497-500.
29. Esen, A.D. and F. Erdem, *Thyroid Ultrasonography Findings in Hospital Employees Exposed to Radiation: An Observational Descriptive Study*. Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 2024. **9**(2): p. 335-341.

30. Aslan, S., et al., *Evaluation of the Relationship between Occupational Working Time in Radiology Technicians, Presence of Thyroid Nodules and Hormone Parameters: A Single Center Study*. Eastern J Med, 2024. **29**(3): p. 349-352.
31. Gökoğlu, E., et al., *Radyasyon ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri*. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, 2020. **25**(3): p. 289-294.
32. CS, P., *Radyasyonun Biyolojik Etkileri*. 2023.
33. Gökharman, D.F., S. Aydın, and P.N. Koşar, *Radyasyon Güvenliğinde Mesleki Olarak Bilmemiz Gerekenler*. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016. **7**(2): p. 35-35.
34. Omer, H., *Radiobiological effects and medical applications of non-ionizing radiation*. Saudi J Biol Sci, 2021. **28**(10): p. 5585-5592.
35. Sansare, K., V. Khanna, and F. Karjodkar, *Early victims of X-rays: a tribute and current perception*. Dentomaxillofac Radiol, 2011. **40**(2): p. 123-5.
36. Ozasa, K., et al., *Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases*. Radiation Research, 2012. **177**(3): p. 229-243.
37. Yeyin, N., *Radyasyonun Biyolojik Etkileri*. Nucl Med Semin, 2015. **3**: p. 139-143.
38. Brown, K.R. and E. Rzuwalski, *Acute and chronic radiation injury*. J Vasc Surg, 2011. **53**(1 Suppl): p. 15S-21S.
39. Eğilmez, E., *Tıpta Radyasyon ve Korunma- İnsanlar ve Hamilelerde Radyasyonun Etkileri Hamilelerde Görüntüleme Algoritmi*. 2009, Ankara: Pelikan Yayıncılık.
40. Stewart, F.A., et al., *ICRP PUBLICATION 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context*. Annals of the ICRP, 2012. **41**(1-2): p. 1-322.
41. Gilbert, E.S., *Ionising radiation and cancer risks: What have we learned from epidemiology?* International Journal of Radiation Biology, 2009. **85**(6): p. 467-482.
42. *Radyasyonun Güvenliği Yönetmeliği* in 23999, R. Gazete, Editor. 2000.
43. *Günümüzde Nükleer Enerji*. 2010, Türkiye Enerji, Nükleer ve Maden Araştırma Kurumu.
44. *Radyasyondan Koruyucu Donanımlara İlişkin Kılavuz*. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu.
45. Atac, G., et al., *Radyoloji çalışanlarının radyasyondan korunma farkındalığının değerlendirilmesi A study for assessing radiation protection awareness of radiology professionals*. 2015. **27**.
46. Şenışık, A.M., D. Tunçman Genç, and E. Mutlu, *Radyasyon Çalışanlarının Radyasyon Bilinci Anketi*. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020. **5**(1): p. 63-70.
47. Saatçi, M., M. Ekin, and E. Gündoğdu, *Moleküler Görüntülemelerde Kullanılan Radyofarmasötikler*. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2020.

48. Bortfeld, T. and R. Jeraj, *The physical basis and future of radiation therapy*. The British Journal of Radiology, 2011. **84**(1002): p. 485-498.
49. Aydoğdu, A.A., Y.; Yakıncı, Z. D., *Temel Radyolojik İnceleme Yöntemlerini Tanıma*. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 2017. **5**: p. 44-53.
50. Goldman, L.W., *Principles of CT and CT Technology*. Journal of Nuclear Medicine Technology, 2007. **35**(3): p. 115-128.
51. McCollough, C.H., et al., *Answers to Common Questions About the Use and Safety of CT Scans*. Mayo Clinic Proceedings, 2015. **90**(10): p. 1380-1392.
52. Chong, A., et al., *Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice*. Radiology, 2019. **292**(1): p. 1-14.
53. Omeh, D.S., E., *Angiography*. 2024, Internet: StatPearls Publishing.
54. Shalom, N.E., G.X. Gong, and M. Auster, *Fluoroscopy: An essential diagnostic modality in the age of high-resolution cross-sectional imaging*. World J Radiol, 2020. **12**(10): p. 213-230.
55. Miller, D.L., *Overview of contemporary interventional fluoroscopy procedures*. Health Phys, 2008. **95**(5): p. 638-44.
56. Chun, K.J., *Bone densitometry*. Semin Nucl Med, 2011. **41**(3): p. 220-8.
57. Khalil, M.M., et al., *Molecular SPECT Imaging: An Overview*. Int J Mol Imaging, 2011. **2011**: p. 796025.
58. Soydal Ç, B.Z., Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, Sivriköz İA., *F-18 FDG PET/CT Practice Guideline in Oncology*. Nucl Med Semin., 2020. **6**: p. 339-357.
59. Allen E, F.A., *Anatomy, Head and Neck, Thyroid*. 2023, Internet: StatPearls.
60. Khan YS, F.A., *Histology, Thyroid Gland*. 2022, Internet: StatPearls.
61. Bianco, A.C. and B.W. Kim, *Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action*. Journal of Clinical Investigation, 2006. **116**(10): p. 2571-2579.
62. Kopp, P., *Thyroid hormone synthesis*. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 2013, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
63. Benvenga, S.T.G.I.A., Vita R, *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Thyroid gland: anatomy and physiology, ed. I. Huhtaniemi. Vol. 2. 2018: Academic Press. 382-390.
64. Loscalzo, J.K., D.L.; Longo, D.L.; Fauci, A.S.; Hauser, S.L.; Jameson, J.L. , *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 1. 2022: Mc Graw Hill. 10672-10675.
65. Ortega-Carvalho, T.M., et al., *Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis*. Compr Physiol, 2016. **6**(3): p. 1387-428.
66. Shahid, M.A.A., M.A.; Sharma, S., *Physiology, Thyroid Hormone*. 2024, Internet: StatPearls.
67. Taylor, P.N., et al., *Hypothyroidism*. The Lancet, 2024. **404**(10460): p. 1347-1364.

68. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
69. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Otoimmun Tiroidit. 2023: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 257-259.
70. Cukier, P., et al., *Endocrine side effects of cancer immunotherapy*. Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(12): p. T331-t347.
71. Mahzari, M., A. Arnaout, and M.S. Freedman, *Alemtuzumab Induced Thyroid Disease in Multiple Sclerosis: A Review and Approach to Management*. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques, 2015. **42**(5): p. 284-291.
72. Teng, W., et al., *Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(26): p. 2783-2793.
73. Wolff, J., I.L. Chaikoff, and et al., *The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid*. Endocrinology, 1949. **45**(5): p. 504-13, illust.
74. Ross, D.S., et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.
75. Garmendia Madariaga, A., et al., *The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 923-31.
76. Mathew, P.K., J.; Rawla, P., *Hyperthyroidism*. 2024, StatPearls [Internet]: StatPearls.
77. Pinducciu, C., et al., *Toxic thyroid adenoma: absence of DNA mutations of the TSH receptor and Gs alpha*. Eur J Endocrinol, 1998. **138**(1): p. 37-40.
78. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, *Thyroiditis*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2646-55.
79. Pokhrel, B., W. Aiman, and K. Bhusal, *Thyroid Storm*, in StatPearls. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
80. Mortensen, J., L.B. Woolner, and W.A. Bennett, *Gross And Microscopic Findings In Clinically Normal Thyroid Glands\**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1955. **15**(10): p. 1270-1280.
81. Reiners, C., et al., *Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees*. Thyroid, 2004. **14**(11): p. 926-32.
82. Argun, D. and P. basım, *Rates of Incidental Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Detection in Routine Check-up Examinations: A Single-center Study*. Bagcilar Medical Bulletin, 2021. **6**.
83. Walsh, J.P., *Managing thyroid disease in general practice*. Medical Journal of Australia, 2016. **205**(4): p. 179-184.

84. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 901-11.
85. Boelaert, K., et al., *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4295-301.
86. Durante, C., et al., *The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review*. JAMA, 2018. **319**(9): p. 914-924.
87. Chaudhary, V. and S. Bano, *Thyroid ultrasound*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(2): p. 219-27.
88. Berghout, A., et al., *Determinants Of Thyroid Volume As Measured By Ultrasonography In Healthy Adults In A Non-Iodine Deficient Area*. Clinical Endocrinology, 1987. **26**(3): p. 273-280.
89. Durante, C., et al., *International Expert Consensus on US Lexicon for Thyroid Nodules*. Radiology, 2023. **309**(1): p. e231481.
90. Remonti, L.R., et al., *Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Thyroid, 2015. **25**(5): p. 538-50.
91. Moon, H.J., et al., *Differences in the diagnostic performances of staging US for thyroid malignancy according to experience*. Ultrasound Med Biol, 2012. **38**(4): p. 568-73.
92. Leboulleux, S., et al., *Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3590-4.
93. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 1941-6.
94. Sipos, J.A., *Advances in Ultrasound for the Diagnosis and Management of Thyroid Cancer*. Thyroid®, 2009. **19**(12): p. 1363-1372.
95. Samir, A.E., et al., *Shear-Wave Elastography for the Preoperative Risk Stratification of Follicular-patterned Lesions of the Thyroid: Diagnostic Accuracy and Optimal Measurement Plane*. Radiology, 2015. **277**(2): p. 565-73.
96. Horvath, E., et al., *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1748-51.
97. Na, D.G., et al., *Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity*. Thyroid, 2016. **26**(4): p. 562-72.
98. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid, 2016. **26**(1): p. 1-133.

99. Gharib, H., et al., *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.
100. Russ, G., et al., *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS*. Eur Thyroid J, 2017. **6**(5): p. 225-237.
101. Durante, C., et al., *2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management*. Eur Thyroid J, 2023. **12**(5).
102. Çorapçioğlu, D.T.G., V.; Güllü, S.; Erdoğan, M.F.; Emral, R.; Şahin, M.; Demir, Ö., Gökçay Canpolat, A., *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*, ed. D. Çorapçioğlu. 2023, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi. 83-92.
103. Baloch, Z.W., et al., *The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation*. Cytojournal, 2008. **5**: p. 6.
104. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Thyroid, 2017. **27**(11): p. 1341-1346.
105. *Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım*, ed. B. Çakır. 2020, Ankara: Akademisyen Kitabevi.
106. Baloch, Z.W., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms*. Endocr Pathol, 2022. **33**(1): p. 27-63.
107. Schneider, A.B. and D.H. Sarne, *Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2005. **1**(2): p. 82-91.
108. Harach, H.R., et al., *Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis*. Acta Endocrinol (Copenh), 1985. **108**(1): p. 55-60.
109. Wells, S.A., Jr., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2015. **25**(6): p. 567-610.
110. Nagaiah, G., et al., *Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment*. J Oncol, 2011. **2011**: p. 542358.
111. Lubin, J.H., et al., *Thyroid Cancer Following Childhood Low-Dose Radiation Exposure: A Pooled Analysis of Nine Cohorts*. J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(7): p. 2575-2583.
112. Veiga, L.H., et al., *Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies*. Radiat Res, 2016. **185**(5): p. 473-84.
113. Zanzonico, P.B. and D.V. Becker, *Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by <sup>131</sup>I from radioactive fallout*. Health Phys, 2000. **78**(6): p. 660-7.
114. Jereczek-Fossa, B.A., et al., *Radiotherapy-induced thyroid disorders*. Cancer Treat Rev, 2004. **30**(4): p. 369-84.
115. Markson, J.L. and G.E. Flatman, *Myxoedema After Deep X-Ray Therpy to the Neck* Br Med J, 1965. **1**(5444): p. 1228-30.

116. Fujiwara, M., et al., *The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 cases*. J Radiat Res, 2015. **56**(3): p. 577-82.
117. El-Benhawy, S.A., et al., *Assessment of thyroid gland hormones and ultrasonographic abnormalities in medical staff occupationally exposed to ionizing radiation*. BMC Endocr Disord, 2022. **22**(1): p. 287.
118. Alawneh, K., et al., *Asymptomatic Effect of Occupational Radiation Exposure on Thyroid Gland Hormones and Thyroid Gland Ultrasonographic Abnormalities*. J Clin Med, 2018. **7**(4).
119. Pacini, F., et al., *Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout*. Lancet, 1998. **352**(9130): p. 763-6.
120. Vermiglio, F., et al., *Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia*. Thyroid, 1999. **9**(8): p. 781-6.
121. Yoshimoto, Y., et al., *Prevalence rate of thyroid diseases among autopsy cases of the atomic bomb survivors in Hiroshima, 1951-1985*. Radiat Res, 1995. **141**(3): p. 278-86.
122. Fujiwara, S., et al., *Autoantibodies and immunoglobulins among atomic bomb survivors*. Radiat Res, 1994. **137**(1): p. 89-95.
123. Völzke, H., et al., *Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(8): p. 4587-92.
124. Haylock, R.G.E., et al., *Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers*. British Journal of Cancer, 2018. **119**(5): p. 631-637.
125. Mirkatouli, N.B., S. Hirota, and S. Yoshinaga, *Thyroid cancer risk after radiation exposure in adults-systematic review and meta-analysis*. J Radiat Res, 2023. **64**(6): p. 893-903.
126. Kesminiene, A., et al., *Risk of thyroid cancer among chernobyl liquidators*. Radiat Res, 2012. **178**(5): p. 425-36.
127. Wang, J.X., et al., *Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985*. Int J Cancer, 1990. **45**(5): p. 889-95.
128. Jang, M.Y., et al., *Occupational Radiation Procedures and Doses Among Nurses in South Korea*. Radiat Prot Dosimetry, 2020. **188**(4): p. 493-502.
129. Fugazzola, L., et al., *Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident*. Cancer Res, 1995. **55**(23): p. 5617-20.
130. Cabrera, S., et al., *Vitamin B12 deficiency is associated with geographical latitude and solar radiation in the older population*. J Photochem Photobiol B, 2014. **140**: p. 8-13.
131. Guren, M.G., et al., *Biochemical signs of impaired cobalamin status during and after radiotherapy for rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(3): p. 807-13.

132. Elhadary, A.A., E. Marzook, and A.M. Kamal, *Study of plasma homocysteine, folic acid and vitamin B-12 levels for radiation exposed transplanted solid Ehrlich tumors*. International Journal of Radiation Research, 2020. **18**: p. 685-691.
133. Al-Meer, R., O. El-Habit, and A. Al-Hazaa, *Adaptive response to ionizing radiation and the role of vitamin B 12 in amelioration radiation protection standards*. Journal of King Saud University - Science, 2011. **23**: p. 197-204.
134. Fenech, M., C. Aitken, and J. Rinaldi, *Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults*. Carcinogenesis, 1998. **19**(7): p. 1163-1171.
135. Li, Y., et al., *Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 676144.
136. Adibi, A., et al., *The relationship between occupational radiation exposure and thyroid nodules*. J Res Med Sci, 2012. **17**(5): p. 434-8.
137. Grani, G., et al., *Thyroid nodules: diagnosis and management*. Nat Rev Endocrinol, 2024. **20**(12): p. 715-728.
138. Gierach, M., M. Rudewicz, and R. Junik, *Iron and ferritin deficiency in women with hypothyroidism and chronic lymphocytic thyroiditis — systematic review*. Endokrynologia Polska, 2024. **75**(3): p. 253-261.
139. Meng, F., et al., *Association Between Iodine Status and Prevalence of Hypothyroidism, Autoimmune Thyroiditis, and Thyroid Nodule: a Cross-Sectional Study in Shandong Province, China*. Biological Trace Element Research, 2025. **203**(1): p. 98-104.
140. Colaprico, C., et al., *Low-Dose Ionizing Radiation and Thyroid Diseases and Functional Modifications in Exposed Workers: A Systematic Review*. Journal of Clinical Medicine, 2025. **14**(2): p. 588.
141. Zabel, E.W., et al., *Thyroid cancer and employment as a radiologic technologist*. Int J Cancer, 2006. **119**(8): p. 1940-5.