

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE TİROİD KANSERİ BİRLİKTELİĞİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf CAN

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU

Uzmanlık Tezi
Erzurum-2014

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
GRAFİKLER DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Embriyoloji	2
2.2. Anatomi	3
2.3. Histoloji	4
2.4. Tiroidin İnflamatuar Lezyonları (Tiroiditler)	5
2.4.1. Akut tiroidit.....	5
2.4.2. Subakut tiroidit	6
2.4.3. Palpasyon tiroiditi	6
2.4.4. Otoimmün tiroiditler	7
2.4.4.1. Hashimoto tiroiditi.....	7
2.4.5. Kronik lenfositik tiroidit	8
2.4.6. Riedel tiroidit	9
2.5. Tiroidin Neoplastik Lezyonları.....	9
2.5.1. Benign tiroid lezyonları (Adenomlar).....	11
2.5.2. Malign tiroid lezyonları	11
2.5.2.1. Papiller karsinom	11
2.5.2.2. Folliküler karsinom.....	13
2.5.2.3. Medüller karsinom.....	13
2.5.2.4. Anaplastik karsinom	14
2.5.2.6. Primer tiroid lenfoması	15
2.6. Hashimoto Tiroiditi ve Tiroid Kanseri Birlikteliği.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18

4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	54

ONAY

“Hashimoto Tiroiditi ile Tiroid Kanseri Birlikteliğinin Retrospektif Araştırılması” isimli çalışmamız Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Kurulu’nun 10.10.2013 tarih ve 1 sayılı yazısı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 12.12.2013 tarih ve 06 nolu toplantısının kararı ile Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurulu’na yaptığımız 20.12.2013 tarihli başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 26.12.2013 tarih ve 22 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Patoloji ihtisas eğitimi süresi boyunca yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve birikimlerini her zaman benimle paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Cemal Gündoğdu, Prof. Dr. Nesrin Gürsan, Doç. Dr. Sare Şipal, Yrd. Doç. Dr. Muhammet Çalık ve Yrd. Doç. Dr. Elif Demirci'ye ve tez süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Betül Gündoğdu'ya, saygı ve şükranlarımı sunar, ayrı ayrı teşekkür ederim.

İhtisas eğitimi süresi boyunca birlikte çalıştığımız ve beraber güzel zamanlar geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma; immünohistokimya, rutin ve arşiv laboratuvarlarında çalışan tüm; uzman, mühendis, teknisyen ve personel arkadaşlarıma çok çok teşekkür ederim.

İyi ve kötü günleri paylaştığım, bana her konuda maddi ve manevi destek olan değerli eşime, birlikte çok neşeli zamanlar geçirdiğim sevgili kızım Zeynep Can'a ve hayatım boyunca emeklerini hiç unutamayacağım değerli annem ve babama çok çok teşekkür ederim.

Dr. Yusuf CAN

ÖZET

“Hashimoto Tiroiditi ile Tiroid Kanseri Birlikteliğinin Retrospektif Araştırılması”

Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri birlikteliği uzun yıllardır tartışılmaktadır. 1955 yılında Dailey ve ark. tarafından yazılan ilk makaleden sonra, günümüze kadar aynı konuyu ele alan ve değişik coğrafik bölgelerde yürütülmüş bir çok literatür çalışması mevcuttur. Ancak bu iki antitenin birlikteliği üzerine yapılan literatür çalışmalarının bazılarında pozitif korelasyon gösteren sonuçlara ulaşılırken bazılarında anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda, Ocak-2005 ve Aralık-2013 dönemleri arasında, Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri birlikteliği retrospektif olarak incelenmiştir.

Belirtilen dönem içerisinde toplam 1802 tiroidektomi spesmeni incelenmiş olup Hashimoto tiroiditi tanısı alan olgular tüm olguların %5,3’ü (n=97) olarak tespit edilmiştir. Hashimoto tiroiditi olgularının %26,8’i (n=26) papiller tiroid karsinomu, %3’ü (n=3) folliküler karsinom ve %2’si (n=2) primer tiroid lenfoması(ikiside diffüz büyük B hücreli lenfoma) olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular Hashimoto tiroiditi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında papiller tiroid karsinomunun Hashimoto tiroiditli hastalarda 1,77 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiş ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (p=0,003). Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinomların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) ve tümöre ait prognostik parametreleri (tümör çapı, tümör odak sayısı, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, lenf nodu tutulumu ve ekstratiroidal yayılım) kontrol grubu papiller karsinomlar ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Yine Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinomların alt varyantları kontrol grubu papiller karsinomların alt varyantları ile karşılaştırılmış ve whartin-like alt varyant papiller karsinomun Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösteren papiller karsinomlarda kontrol grubuna kıyasla daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (P=0,048).

Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri birlikteliği üzerine yaptığımız bu çalışmada kendi serimizde Hashimoto tiroiditi ile anlamlı en sık birliktelik gösteren tiroid kanseri, %26,8 oranla papiller tiroid karsinomu olarak bulunmuştur. İncelenen dönem içerisinde

saptanan 2 adet primer tiroid lenfomasının da Hashimoto tiroiditi zeminde geliştiği tespit edilmiştir. Bu bulgularla, Hashimoto tiroiditinin, papiller tiroid karsinomu ve özellikle primer tiroid lenfoması gelişiminde risk faktörü olarak değeriendirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, papiller tiroid karsinomu, primer tiroid lenfoması

ABSTRACT

“The Relationship Between Hashimoto’s Thyroiditis and Thyroid Cancer:
A Retrospective Study”

Co-existing Hashimoto’s thyroiditis (HT) and thyroid cancer has been debated for a long time. The relationship between two entities has been reported in several studies since first reported by Dailey et al. in 1955. Some investigators have reported that a higher risk of thyroid cancer in patients with Hashimoto’s thyroiditis, whereas others did not observe the increased risk.

The goal of this retrospective study is to determine the co-occurrence of Hashimoto’s thyroiditis and thyroid cancer in The Pathology Department of Atatürk University Medicine Faculty, from January 2005 to December 2013.

We analyzed total of 1802 thyroidectomy cases at this period. The prevalence rate of Hashimoto’s thyroiditis in these cases, has been found as %5,3 (n=97). In the Hashimoto group we found, 26 (%26,8) papillary thyroid carcinomas, 3 (%3) follicular carcinomas and 2 (%2) primary thyroid lymphomas (all of them are diffuse large B cell lymphoma). When we compared case numbers of thyroid cancers in Hashimoto’s thyroiditis to non-Hashimoto group, we found that papillary thyroid cancer seems to be %26,8 in Hashimoto’s thyroiditis, whereas only a rate of %15 in non-Hashimoto group, and a statistically significant ($p=0,003$).

There was no statistically significant as demographical findings (such as age, gender) and tumor prognostic parameters (such as capsular invasion, tumor size, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, extrathyroidal extension and multifocality) between papillary thyroid carcinomas in Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid carcinomas in non-Hashimoto group.

We analyzed the subgroups of papillary thyroid carcinomas in each group (HT and Non-HT) and we found that Whartin-like subgroup of papillary thyroid carcinoma was more likely seen in papillary thyroid carcinomas with Hashimoto’s thyroiditis compared to papillary thyroid carcinomas without Hashimoto’s thyroiditis.

In the present study, we have shown that papillary thyroid carcinoma was approximately two times more likely seen with Hashimoto’s thyroiditis. During this

period it was also seen that two cases of primary thyroid lymphomas had occurred on the base of Hashimoto's thyroiditis. In conclusion, we suggest that Hashimoto's thyroiditis is to be accepted as a risk factor to occur papillary thyroid carcinoma and primary thyroid lymphoma.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, primary thyroid lymphoma.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid tümörlerinin histolojik sınıflandırılması	10
Tablo 2. Hashimoto tiroiditleri ve eşlik eden neoplaziler	20
Tablo 3. Hashimoto tiroiditleri ile birlikte görülen papiller karsinomlar.....	23
Tablo 4. Kontrol grubu papiller karsinomlar	24
Tablo 5. HT ve Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı	30
Tablo 6. HT ve Kontrol grubu yaş ortalamaları	30
Tablo 7. HT ve Kontrol grubunda tümör dağılımı	32
Tablo 8. HT ve Kontrol grubunda PTK dağılımı	35
Tablo 9. HT-PTK ve Kontrol-PTK grubunda cinsiyet dağılımı	36
Tablo 10. HT-PTK ve Kontrol-PTK grubu yaş ortalamaları).....	36
Tablo 11. HT-PTK ve kontrol-PTK tümör parametreleri	39
Tablo 12. HT-PTK ve kontrol-PTK grubunda PTK alt varyant dağılımı	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezinin görünümü	3
--	---

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplarda kadın-erkek dağılımı (%)	31
Grafik 2. Gruplarda erkek, kadın ve genel yaş ortalaması (Yıl).....	31
Grafik 3. Genel tiroid kanseri dağılımı	33
Grafik 4. HT grubunda tiroid kanseri dağılımı	33
Grafik 5. Kontrol grubunda tiroid kanseri dağılımı	34
Grafik 6. HT grubu ve kontrol grubunda tiroid kanseri(TK) sayıları.....	34
Grafik 7. HT ve kontrol grubunda PTK dağılımı (%)	35
Grafik 8. PTK gruplarında kadın-erkek dağılımı (%)	37
Grafik 9. PTK gruplarında erkek, kadın ve genel yaş ortalaması (Yıl).....	37
Grafik 10. HT grubu ve kontrol grubunda PTK alt varyant dağılımları (%).....	40

1. GİRİŞ

İlk kez 1912 yılında Hakeru Hashimoto tarafından tanımlanan Hashimoto tiroiditi, otoimmün kökene sahip olup en sık görülen tiroidit formudur. Hashimoto tiroiditi ABD’de kazanılmış hipotiroidizmin de en sık görülen nedeni olup histopatolojik olarak tiroid parankiminde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi ve oksifilik hücre metaplazisi ile karakterizedir (1,2).

Tiroid kanserleri baş-boyun ve endokrin tümörler içerisinde en sık görüleni olup tüm kanserlerin yaklaşık %1’ini oluştururlar. 2009 yılında ABD’de 10 000 erkek ve 27 200 kadın hasta tiroid kanseri tanısı almıştır (2,3). Çin ve doğu asyada son on yılda tiroid kanseri insidansında anlamlı bir artış tespit edilmiştir (4). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %70-80 oranla en sık görüleni ve en iyi prognoza sahip olanı papiller tiroid karsinomudur (5,6).

Hashimoto tiroiditi ile tiroid karsinomu birlikteliği üzerine ilk makale 1955 yılında Dailey ve ark. tarafından yazılmıştır (7). Bundan sonra da bu birliktelik üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu konuda literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu Hashimoto tiroiditinin, tiroid kanseri ile olan ilişkisinden ziyade özellikle en sık görülen tiroid kanseri olan papiller tiroid karsinomu ile olan ilişkisi üzerine yapılmıştır. Ancak bu konuda da literatür çalışmalarının hepsinde anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (3). Hashimoto tiroiditi ile yakın ilişkisi olan bir diğer neoplazi de primer tiroid lenfoması olup literatürde bu ilişkiyi de konu edinen bir çok çalışma mevcuttur (8,9).

Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanserinin muhtemel birlikteliği, özellikle Hashimoto tiroiditinin sık olarak görüldüğü endemik bölgelerde giderek önem kazanmaktadır. Öte yandan Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösteren tiroid karsinomlarının normal popülasyonda görülen karsinomlardan tanı, tedavi ve prognoz açısından oluşabilecek muhtemel farklılıkları araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

Bu amaçla; bu tez çalışmasında, bölümümüzde Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri tanısı almış olan olgular retrospektif olarak incelenecek ve bu iki antitenin muhtemel birlikteliği kendi serimizde araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi ilk olarak, gestasyonun yaklaşık 24. Gününde primitif farinksin tabanında ve orta hatta, birinci ve ikinci cepler arasında kalan bölgede bir divertikül şeklinde başlar. Ağız boşluğunu döşeyen endoderm yaprağının kaudal yönde gelişimi sonucu oluşan bu divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve daha sonra bu bölge foramen caecum adını alır. Foramen caecum embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Daha sonra tiroid bezi faringeal barsağın önünden, iki-loblu bir divertikül halinde aşağı iner. Bez bu göçü sırasında dil köküne dar bir kanalla, tiroglossal duktus ile bağlıdır. Bu kanal bir süre sonra kaybolur. Endodermal epitelyumun kordonlar ve anastomozlar yaparak çoğalması ve kordonların arasını mezenşimden köken alan vasküler bağ dokusunun doldurması ile follikül yapılarının oluşumu başlar (10,11).

Altıncı haftadan itibaren; tiroid gelişimi devam ederken alt ve üst paratiroidlerin oluşumu da başlar. Üçüncü faringeal bölgelerin dorsal tarafları alt paratiroidlere, ventral tarafları da primitif timusa farklılaşmaya başlar. Alt paratiroidler ise dördüncü faringeal cebin dorsal kısmının farklılaşması ile gelişmeye başlar. Dördüncü faringeal cebin ventral tarafı ise nöral kristadan gelen hücreler ile beraber ultimobrankial cisimi oluşturur. Tiroidin kalsitonin hormonunu salgılayan C hücrelerini de, dördüncü ve beşinci faringeal ceplerin ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral kısımlar oluşturur (10,11).

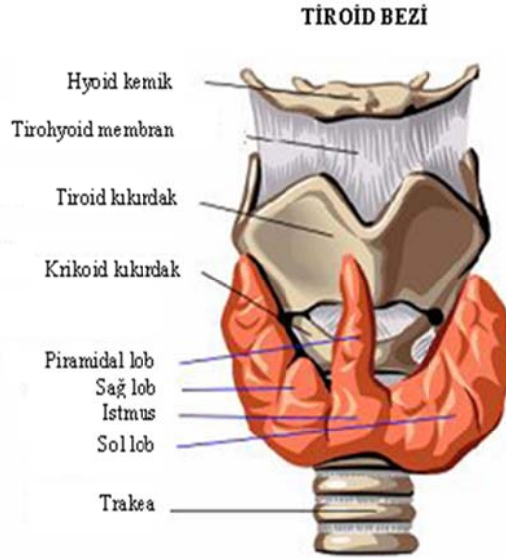
Gelişimin daha ileri evrelerinde, tiroid bezi hiyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı inerek gestasyonun yedinci haftasında trakeanın önünde ki son konumunu kazanır (3). Bu son dönem tiroid bezinin gelişiminde kritik dönemdir ve özellikle tiroidin gelişimsel anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (10,11).

Gestasyonun onikinci haftasında tiroid bezi, iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlarken, on üçüncü haftadan itibaren hipofiz gelişimi ile beraber tiroid stimulan hormonu (TSH) salınımı da başlar. İlerleyen haftalarda tiroiddeki iyot konsantrasyonunun yüksek düzeylere ulaşması ve artan TSH ile paralel olarak tiroksin (T4) seviyeleri de yükselir. Gestasyonun son haftalarına doğru hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale dönüşür (10,11).

2.2. Anatomi

Tiroid bezi, boynun ön tarafında 5. servikal ve 1. torakal omurları arasında yerleşmiş, kırmızı-kahverengi renkte damardan zengin bir organdır. En büyük endokrin bez olan tiroid bezinin ağırlığı, bireysel değişkenlik göstermekle birlikte, yaklaşık olarak 25-30 gr. kadardır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağır olan tiroid bezi menstrüasyon ve gebelik esnasında da biraz büyür. Tiroid bezi sağ ve sol olmak üzere iki lobtan ve bunları ortada birbirine bağlayan isthmus'tan oluşur. Sıklıkla isthmus'un üst kenarından veya buraya komşu lobların iç kenarlarından (genellikle sol taraftan) piramidal lob denilen üçüncü bir lob yukarı doğru hiyoid kemiğe kadar uzanır (12).

Tiroid lobları koni şeklinde olup tepe kısmı, yukarı ve dış tarafa doğru yönelmiş, tiroid kartilajının orta ve alt 1/3'ünün birleşim yeri hizasında bulunur. Aşağıda olan taban kısmı ise 5. veya 6. trakea halkası veya 1. göğüs omuru hizasında yer alır. Tiroid loblarından her birinin uzunluğu yaklaşık olarak 5 cm kadar olup, eni en geniş yerinde 3cm, kalınlığı da 2 cm kadardır (12).



Şekil 1. Tiroid bezinin görünümü (13)

Tiroid bezinde birisi içte diğeri de dışta olmak üzere 2 adet kapsül bulunur. İçteki kapsüle kapsüla fibroza denilir. Bu kapsül, ince bağ dokusu yapısındadır ve bez dokusuna sıkıca yapışıktır. Bez dokusu içerisine bölmeler gönderen kapsüla fibroza bezi

küçük lobçuklara ayırır. Boyunun derin fasyasının bir devamı olan ve Lamina pretrakialis denilen dıştaki kapsül ise içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. İki kapsül arasında paratiroid bezi, inferior tiroideal arter ve rekürren laringeal sinir bulunur (12).

Tiroid bezinin beslenmesi, süperior ve inferior tiroid arterleri ile sağlanır. Eksternal karotis arterin dalı olan süperior tiroidal arter, bifürkasyonun hemen üzerinden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Beze girmeden önce üst paratiroidleri besleyen küçük bir dal verir. Süperior tiroidal artere bu bölgede süperior laringeal sinirin yakın komşuluğu vardır (14).

Genellikle trunkus tiroservikalis'ten ve nadiren de subsklavian arterden köken alan inferior tiroidal arter ise juguler venin ve karotis arterinin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler. Daha sonra iki dala ayrılarak posteriolateralinden beze girer. Bifürkasyon noktasında rekürren laringeal sinir, bu arteri ön ve arkadan çaprazlar. Alt paratiroidleri besleyen küçük bir arter inferior tiroidal arterden ayrılır. Nadir olarak arkus aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (tiroidea ima) bulunur (14).

Tiroidin venleri bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluştururlar. Bu ağdan kanı, süperior, medial ve inferior tiroidal venler drene eder. Bu venlerden ilk ikisi internal juguler vene, sonuncusu da brakiosefalik vene açılır (12).

Bezin innervasyonunu üst orta ve alt servikal gangliondan gelen sempatik lifler sağlar. Bezin parasempatik lifleri ise n.vagus'tan beze ulaşır (15).

2.3. Histoloji

Tiroid bezi dokusu, lümeni jelatinsi bir madde olan kolloid ile dolu, basit bir epitelyal küreden ibaret folliküllerden oluşmuştur. Bu folliküller değişik çap ve boyutlardadır. Tipik histopatolojik kesitlerde, follikül epitelyum hücreleri yassı ile alçak prizmatik arasında değişir. Bezin bölgesine ve fonksiyonel aktivitesine göre tiroid folliküllerinin morfolojik görünümü de değişir. Aynı bezde, prizmatik epitelle döşenmiş folliküller yanında kübik veya yassı epitelyum ile kuşatılmış ve içi kolloidle dolu büyük folliküller de yer alır. Bu değişikliğe rağmen, follikül epitelinin genel ortalaması yassı ise bez hipoaktif olarak kabul edilir (16).

Tiroid bezinde follikül epiteli daima bir bazal lamina üzerinde yerleşmiştir. Follikül epitelinin ultrastrüktürü, aynı zamanda, sentez, salgılama, absorpsiyon ve proteinleri sindiren bir hücrenin özelliklerini gösterir. Bu hücrelerin bazal tarafı granüllü endoplazmik retikulumdan zengindir. Nükleus, genelde yuvarlaktır ve hücrenin ortasında yer alır. Epitel hücresinin apikal kutbunda belirgin bir golgi kompleksi ve folliküler kolloidin morfolojik karakteristiklerini taşıyan küçük salgı granülleri bulunur (16).

Tiroidde bulunan diğer bir hücre tipi de parafoliküler hücre veya C hücresidir. Bu hücreler tiroid follikülleri arasında izole gruplar halinde bulunur veya follikül epitelinin bir kısmı gibi yer alırlar. Parafoliküler hücreler, tiroid follikül epitelyum hücrelerinden kısmen büyüktürler ve daha açık renkte görünürler. Yapısında çok sayıda, hormon içeren küçük salgı granüllerinin bulunması bu hücrelerin en çok dikkati çeken özelliğidir. Bu hücreler kalsitonin sentezi ve salgılamasından sorumludurlar. Kalsitonin hormonunun esas etkisi ise, kemik resorpsiyonunu inhibe ederek düşük kan kalsiyum düzeyini sağlamaktır (16).

2.4. Tiroidin İnflamatuvar Lezyonları (Tiroiditler)

Tiroidit, tiroid bezinin inflamasyonu ile karakterize bir antitedir. Klinik prezentasyonuna ve histopatolojik özelliklerine göre; akut, subakut(granülomatöz) ve kronik olmak üzere üç kategoride incelenir (17).

2.4.1. Akut tiroidit

Akut tiroidit, tiroid bezinin; piyojenik mikroorganizmalar, tuberküloz, sifiliz, parazitik enfestasyonlar ve fungal enfeksiyonlar sonucu oluşan iltihabıdır. Bazen radyasyon maruziyetine bağlı olarak ta gelişebilir. Daha çok çocuklarda ve özellikle de malnütrisiyonu ve immunsistem yetmezliği olan hastalarda görülür. Sağlıklı yetişkinlerde boyun bölgesine alınan travma sonucu da gelişebilir. Çocuklarda görülen akut tiroiditler piriform sinüsten(özellikle sol taraftan) enfeksiyonun direkt yayılması sonucu oluşabilir (17,18).

Kazanılmış immünyetmezliği olan hastalarda; pneumocystis carinii, mantarlar(özellikle aspergillus ve candida), ve citomegalovirüs ile tiroidit gelişebilir.

Akut tiroiditte çoğu olguda tiroid bezinde ağırlı büyüme vardır. Makroskopik olarak bez genelde normaldir. Bununla birlikte bazı durumlarda pürülan alanlar makroskopik olarak tespit edilebilir. Akut tiroiditte mikroskopik olarak tiroid parankiminde, inflamasyon, nekroz ve mikroapse formasyonu görülür (17,18).

2.4.2. Subakut tiroidit

Subakut tiroidit; granümatöz tiroidit veya De Quervain tiroiditi olarak ta bilinir. Genellikle orta yaş kadınlarda görülür. HLA-Bw35 ile ilişkilidir. Granümatöz tiroiditte tiroid bezinde görülen değişiklikler sistemik bir viral enfeksiyonun özellikleri ile benzerlik gösterir. Bazı yazarlar, bu hastalığın gerçek bir viral enfeksiyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ile de viral bir etken varlığı desteklenmiştir. Subakut tiroidit salgınları da rapor edilmiştir (18,19).

Makroskopik olarak subakut tiroiditte tiroid bezi asimetrik bir şekilde, yaklaşık olarak iki kat büyür ve bez palpasyonda sert ele gelir. Mikroskopik olarak, hastalığın erken dönemlerinde follikül epitelinde kayıp ve kolloid deplesyonu olur. Depo tiroid hormonlarının sızması sonucu klinik olarak hipertiroidizm görülebilir. Histopatolojik incelemede, belirgin inflamasyon ve yabancı cisim tipi multinükleer dev hücreleri içeren granülom oluşumları vardır. Bu granülomlar karakteristik olarak folliküller ile çevrilidirler ve birbirlerinden tam olarak bağımsız değillerdir. Yama şeklinde dağılmış fibrosis alanları da görülebilir. Aynı glandda hastalığın farklı evrelerine ait histopatolojik bulgular bir arada olabilir. Özellikle hastalığın geç dönemlerinde CA 19-9 ile kuvvetli immunreaktivite gözlemlenmiştir (18,19).

2.4.3. Palpasyon tiroiditi

Palpasyon tiroiditi cerrahi olarak müdahale edilmiş tiroidlerin %85-95'inde görülür ve tiroidin minör bir travmaya maruz kalması sonucu meydana gelir. Diğer adı; multifokal granümatöz follikülittir. Palpasyon tiroiditinde tiroid bezinde mikroskopik olarak; dağılmış follikül lümenlerinde, az miktarda multinükleer dev hücreler, bazıları köpüksü görünümde histiyosit kümeleri ve lenfositler görülür. Bazen follikül lümenindeki inflamatuvar infiltrat follikül epitelini aşarak perifolliküler alanlara da yayılabilir (18,19).

2.4.4. Otoimmün tiroiditler

Otoimmün tiroidit (OİT), etyopatogenezinde hem hücresel hem de humoral immün yanıtın rol aldığı, apoptozun aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ve tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile sonuçlanan organa özgü bir otoimmün hastalıktır.

Otoimmün yanıt, bir antijenin T hücrelerine sunumu ile başlar. Antijen sunucu hücrelerde (makrofajlar ve dendritik hücreler gibi) bulunan ve immün sisteme antijen sunumunda görevli insan lökosit antijeni(human leukocyte antigen-HLA)- class II molekülleri normal tiroid epitel hücrelerinden farklı olarak OİT'teki tiroositlerde eksprese edilmektedir. Bu da tiroositlerde otoimmün yanıtın sürdürülmesini sağlamaktadır. Bugün için OİT gelişiminde major histocompatibility complex (MHC-HLA) ile ilişkili genetik zemin ve T hücrelerince yönetilen immünsüpresyon defektinin major rol aldığı bilinmektedir (20).

OİT'de tiroidi infiltre eden T hücrelerinin çoğunlukla MHC class II moleküllerini eksprese eden CD4 T lenfositlerin olduğu gösterilmiştir. T supresör hücrelerince baskılanamayan ve aktivasyonu artan T helper lenfositler, B lenfositler ile ilişkiye girer. Bu yolla IFN gama ve daha birçok sitokin salınımına, tiroositlerde MHC class II yüzey antijenlerinin belirmesine neden olur. Böylece tiroositler antijen sunucu hücrelere dönüşmüş olurlar. T helper lenfosit aktivasyonu devam ederken aktive olan B lenfositler, tiroid antijenleri ile reaksiyona girip özgül antikorların oluşmasına sebep olurlar. Böylece OİT'de tiroid bezine karşı hücresel ve humoral saldırı gerçekleşmiş olur (20,21).

2.4.4.1. Hashimoto tiroiditi

Hashimoto tiroiditi(HT) ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanan ve tiroid bezinin diffüz lenfositik infiltrasyonundan dolayı struma lymphomatosa adını verdiği, organ spesifik immün-aracılı inflamatuvar bir hastalık olup, en sık görülen tiroidit formudur. Kronik lenfositik tiroidit veya lenfadenoid guatr isimleri de kullanılır. Özellikle 40 yaş üzeri kadınlarda sık görülür. HT kazanılmış hipotiroidizmin en sık görülen nedenidir (17).

HT'de morfolojik olarak tiroid bezi serttir ve simetrik olarak büyümüştür. Bezin ağırlığı 25-250 gr arasında değişir. Tiroid bezi makroskobik olarak kirli-sarı bir görünüm alır. Kolloid dens olarak görülür veya bulunmayabilir. Follikül epitelyum hücreleri metaplastik hürthle hücrelerine (onkositik hücreler), şeffaf veya skuamoz tip hücrelere

dönüşür. Folliküller atrofiktir. Atrofik folliküllerde ve stromada iyi gelişmiş germinal merkezleri bulunan lenfoplazmositer infiltrasyon vardır. Değişik derecelerde interlobüler fibrozis görülür. Follikül epitelyum hücrelerinde, nükleer berraklaşma ve irileşme ile birlikte nükleer kalabalıklaşma görülebilir. Bu nükleer özellikleri nedeniyle bazen papiller tiroid karsinomu ile karışabilirler. HT’de follikül epitelyum hücrelerinin hasar görmesinde apoptotik mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir (17).

İmmünohistokimyasal olarak HT’deki follikül epitel hücreleri normal epitel hücrelerine oranla, keratin(özellikle HMWCK), S-100 proteini ve HLA-DR ile kuvvetli reaksiyon gösterirler. Bu immünohistokimyasal profil papiller tiroid karsinomu immünprofili ile benzerlik gösterir. Biyokimyasal olarak HT’deki onkositik hücrelerde sitokrom C oksidaz enzim defekti ve mitokondrial DNA delesyonu vardır (19).

HT’nin Fibröz Varyantı;

HT’nin fibröz varyantı tüm otoimmün tiroid hastalıklarının %10-13 kadarını oluşturur. Bu vakalarda atrofik folliküllerde hürthle hücre metaplazisi ve lenfoplazmositer infiltrasyon ile birlikte geniş fibröz bantlar görülür. Fibroze bağlı olarak tiroid bezi palpasyonda sert olarak ele gelir. Bezin hareketi azalmış olup bez ile çevre yumuşak dokular arasında yapışıklıklar görülebilir (17).

2.4.5. Kronik lenfositik tiroidit

Kronik lenfositik tiroidit, otoimmün tiroidit veya HT gibi adlandırılması farklı hastalıklarla eş anlamlı olarak kullanılabilir. Bu soruna çözüm olarak Mizukami ve arkadaşları yeni bir sınıflandırma oluşturmıştır (16). Tiroiddeki lenfosit varlığının tek başına otoimmün hastalık göstergesi olarak kullanılmaması gerektiğini belirttiği için bu sınıflandırma faydalıdır. Mizukami ve arkadaşları 601 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada kronik lenfositik tiroiditli hastalarını 4 gruba(oksifilik, mikst, fokal ve hiperplastik) ayırmışlardır (18,22).

1. Kronik tiroidit, oksifilik: Bu grup klasik Hashimoto hastalığı histolojisine sahip hastaları içerir.

2. Kronik tiroidit, mikst: Bu grup, grup 1 den daha az iltihabi infiltrat ve minimal fibrozis gösterir. Hastalar ötiroid, hipertiroid ya da hipotiroid olabilir.

3. Kronik tiroidit, hiperplastik: Bu grup sadece az miktarda lenfositik reaksiyon ve beraberinde glandüler hiperplazi göstermektedir. Hastaların çoğu hipertiroiddir.

4. Kronik tiroidit, fokal: Bu grup sadece fokal lenfositik reaksiyon gösterir ve hastaların çoğu ötiroid'dir (18,22).

2.4.6. Riedel tiroiditi

Riedel tiroiditi nadir görülen bir tiroidit formu olup, Riedel struma, fibröz tiroidit ve invaziv tiroidit olarak ta bilinir. Olguların çoğunluğunu ileri yaş erişkinler ve kadınlar oluşturur. Makroskopik olarak tiroid bezi asimetrik olarak büyümüş olup palpasyonda taş kıvamında bir sertlikte ele gelir. Mikroskopik olarak tiroid bezinde yoğun skleroz, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan ve yama şeklinde dağılmış mononükleer hücre grupları ile beraber parankimal atrofi görülür. Ayırıcı tanıda, sert kıvamından dolayı klinikte anaplastik tiroid karsinomu ile karışır (19).

2.5. Tiroidin Neoplastik Lezyonları

Tiroid bezi tümörleri primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer tiroid tümörleri de kendi içinde epitelyal ve non-epitelyal olmak üzere ikiye ayrılır. Epitelyal tiroid tümörleri follikül epitelinin ve C hücrelerinden kaynaklanırlar. Follikül epitelinin kayanlanan tümörlerden benign olanları; folliküler adenom ve hürthle hücreli adenom; malign olanları ise, folliküler karsinom, hürthle hücreli karsinom, az diferansiye tiroid karsinomu, insüler karsinom ve anaplastik karsinomdur. C hücrelerinden kaynaklanan tümör ise medüller tiroid karsinomu olup malign karakterdedir (17).

Bazı nadir vakalarda tümör hem follikül epitelinin hem de C hücrelerinden kaynaklanabilir. Mikst medüller ve folliküler karsinom buna örnek olarak gösterilebilir. Daha az sıklıkla görülen tiroid tümörleri skuamöz diferansiasyonlu tümörler olup bunlar; mukoepidermoid karsinom, sklerozan mukoepidermoid karsinom ve skuamöz karsinomdur. Lenfoma, soliter fibröz tümör, leiomyosarkom ve anjiosarkom gibi mezenkimal tiroid tümörleri ve sekonder tümörler olan metastatik tümörler tiroid bezinde çok nadir görülürler. Tiroid bezine en sık metastaz böbrek, akciğerler ve memeden olur (17).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 yılı tiroid tümörleri histolojik sınıflandırması tablo 1'de verilmiştir (23).

Tablo 1. Tiroid tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ-2004)**I. Tiroid karsinomları**

1. Papiller karsinom
2. Folliküler karsinom
3. Az diferansiye karsinom
4. Undiferansiye (anaplastik) karsinom
5. Skuamoz hücreli karsinom
6. Mukoepidermoid karsinom
7. Sklerozan mukoepidermoid karsinom (eozinofil ile birlikte)
8. Müsinöz karsinom
9. Medüller karsinom
10. Mikst medüller ve folliküler karsinom
11. Timus benzeri diferansiasyon gösteren iğsi hücreli tümör
12. Timus benzeri diferansiasyon gösteren karsinom

II. Tiroid adenomu ve ilişkili tümör

1. Folliküler adenom
2. Hiyalinize trabeküler tümör

III. Diğer tiroid tümörleri

1. Teratom
2. Primer lenfoma ve plazmasitom
3. Anjiosarkom
4. Düz kas tümörü
5. Periferik sinir kılıfı tümörü
6. Paraganglioma
7. Soliter fibröz tümör
8. Folliküler dendritik hücreli tümör
9. Langerhans hücreli histiyositoz
10. Sekonder tümörler

2.5.1. Benign tiroid lezyonları (Adenomlar)

Adenomlar normal tiroid parankimi ile çevrili boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, kapsül ve damar invazyonu göstermeyen iyi sınırlı enkapsüle lezyonlardır. Bu grupta; folliküler adenom, hürthle hücreli adenom ve hyalinize trabeküler adenom vardır. Adenomlar normal tiroid parankiminde, nodüler guatrılarda ve lenfositik tiroiditlerde görülebirlirler (17).

2.5.2. Malign tiroid lezyonları

Endokrin tümörler nadir görülürler ve deri tümörleri dışında tüm tümörlerin %1,5'ünü oluştururlar. Endokrin tümörler içerisinde en sık görülen tümörler tiroid kanserleridir. Tiroid kanserleri yetişkin popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Bununla birlikte erkeklerde rastlanılan tiroid nodüllerinin malign karakter taşıma olasılığı kadınlara göre daha fazladır. Tiroid kanserleri genel olarak; iyi diferansiye tiroid karsinomları, az diferansiye tiroid karsinomları, medüller karsinom ve diğer nadir görülen tümörler (lenfoma, sarkomlar) olarak gruplandırılır. İyi diferansiye tiroid karsinomları tüm tiroid tümörlerinin %90'dan fazlasını oluştururlar. İyi diferansiye tiroid karsinomları hem yetişkin popülasyonda hem pediatrik yaş grubunda sık görülür. 5 yıllık sağ kalım oranları erkeklerde %90, kadınlarda %94'tür. Bu gruptaki tümörler papiller karsinom ve folliküler karsinomdur (17).

2.5.2.1. Papiller karsinom

Papiller tiroid karsinomu (PTK) tüm epitelyal tümörlerin %80-85'ini oluşturur. Kırk yaş altı yetişkin popülasyonda sıktır ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür. PTK pediatrik yaş grubunda da en sık görülen tiroid malignitesidir. Nadir vakalarda PTK konjenital bir tümör olarak teşhis edilmiştir. Son zamanlarda PTK'nın ailesel formları da tanımlanmıştır (17).

PTK değişik büyüme paternleri ve değişik çaplarda görülebilir. Tümörün çapı 1cm'den daha küçük olursa "mikrokarsinom" olarak adlandırılır. Makroskopik olarak PTK, düzensiz skar formasyonu, solid nodül, solid ve kistik nodül veya tamamen kistik nodül şeklinde prezente olabilir. Bazı PTK olgularında kalsiyum depozitleri de görülebilir (17).

Işık mikroskopunda en sık görülen PTK tipi, papiller büyüme paterni ile karakterize klasik/konvansiyonel tiptir. Santral fibrovasküler korlar etrafında dizili neoplastik hücreler papiller yapıları oluştururlar. PTK’da tanı, neoplastik hücrelerin nükleer özelliklerine göre konur. Bu özellikler; elonge veya oval şekilli nükleuslar, nükleer kromatinde şeffaflaşma(“orphan annie” nükleus), intranükleer oyuklanmalar(groove), düzensiz ve incelmış nükleer membran, küçük ve eksantrik yerleşimli nükleoller ve intranükleer inklüzyonlardır. PTK’da tümöral hücrelerin sitoplazmaları dardır. Bununla birlikte özellikle lenfositik tiroidit eşlik eden olgularda eozinofilik sitoplazmaları olabilir. PTK olgularının yaklaşık %45’inde skuamoz metaplazi görülebilir. Lamellöz kalsifiye depozitler olan psammom body’ler PTK’da ekseriyetle görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile psammom body’lerin hem sitolojide hem de histolojide PTK için diagnostik olduğu gösterilmiştir (17).

PTK çoğunlukla tiroid bezi içinde veya dışındaki lenfatiklere yayılır. Lenf nodu metastazı olguların %42-90’ında vardır. Vasküler invazyon %7 oranında görülür. %5-7 oranında da uzak organ metastazı (akciğer,kemik) vardır.

PTK alt tipleri;

- 1- Folliküler varyant
- 2- Tall cell varyant
- 3- Columnar cell varyant
- 4- Whartin-like varyant
- 5- Kribriiform-morular varyant
- 6- Diffüz sklerozan varyant (17).

PTK’da prognoz;

Çoğu PTK olgusunda prognoz genellikle iyi seyreder. Bununla birlikte iyi diferansiye tiroid kanseri serilerinin takibinde, PTK olgularının %17’sinde ölüm görülmüştür. Bu tür agresif tümörlerin çeşitli klinikopatolojik özellikleri vardır. Bunlar; erkek cinsiyet, büyük tümör çapı(>5cm), ekstratiroidal yayılım, uzak metastazlar,histolojik varyant(tall cell varyant, solid varyant) ve tümör anöploidisi’dir (17).

2.5.2.2. Folliküler karsinom

Folliküler karsinom, follikül epitelinin köken alan, mikroskopik olarak papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşımayan, follikül formasyonu ile karakterize tiroid tümörüdür. Folliküler karsinom iyi diferansiye tiroid karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Özellikle iyot eksikliğine bağlı endemik guatrli bölgelerde bu oran %25-40'a kadar yükselir. Folliküler karsinom da papiller karsinom gibi kadınlarda daha sık görülür. Bununla birlikte papiller karsinomdan farklı olarak özellikle ileri yaş kadınları etkiler. Klinikte, genellikle soğuk ve solid bir nodül şeklinde prezente olur (17).

Makroskopik olarak yuvarlak, oval şekilli ve genellikle enkapsüle solid lezyonlar şeklinde görülürler. Boyutları genellikle 1 cm'den fazla olup kesit yüzeyi gri-beyaz ten renginde veya kahverenkli olarak izlenir. Makroskopik olarak minimal invaziv formu folliküler adenomdan ayırt edilemez. Folliküler karsinomlar damar invazyonu yaparak hematogen yayılım ile uzak organlara (kemik, beyin, akciğer ve karaciğer) metastaz yaparlar. Folliküler karsinomun iki ana formu vardır. Bunlardan ilki minimal invaziv folliküler karsinom olarak ta adlandırılan enkapsüle formu, diğeri de yaygın invaziv formudur (17,23).

Folliküler karsinomlar için tanı koydurucu çok önemli iki parametre vardır. Bunlar; kapsül invazyonu ve damar invazyonudur. İleri yaş, erkek cinsiyet, ekstratiroidal yayılım, solid veya trabeküler büyüme paterni ve vasküler invazyon folliküler karsinomda kötü prognoz kriterleri olarak sayılabilir (17).

2.5.2.3. Medüller karsinom

Medüller karsinom C hücrelerinden köken alır ve tüm tiroid malignitelerinin %5-10'unu oluşturur. Bu tümörler ailesel endokrin neoplaziler(MEN sendromları) ile yakın ilişkilerinden dolayı da önem arz eder. Makroskopik olarak medüller karsinomlar iyi sınırlı ve gri-beyaz ten renginde kitleler olarak görülürler. Ancak iyi sınırlı olmalarına rağmen enkapsüle değildirler. Tümör boyutu birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişkenlik gösterebilir. Sporadik vakalar tipik olarak tek taraflıdır. Ailesel formları ise karakteristik olarak multipl ve bilateral olarak görülür (17,23).

Histopatolojik olarak medüller karsinom morfolojisi çoğu vakada değişkenlik gösterir. Fibrovasküler bir stroma içerisinde dağılmış, yuvarlak, poligonal veya iğ şekilli hücrelerden oluşan nestler ve trabekül yapıları medüller karsinom için karakteristik

özelliklerdir. Bu tümörlerden bazıları karsinoid tümör benzeri morfolojik patern de içerebilir. Tümör hücrelerinde genel olarak nükleol belirginliği görülmez ve mitotik figürler azdır. Sitoplazmaları granüler, eozinofilik veya amfofilik özellikte olabilir. Hücre sınırları belirgindir. Kanama ve nekroz sık olarak görülmez. Az miktarda mütin üretimi olguların büyük kısmında tanımlanmıştır (23).

İmmünohistokimyasal olarak medüller karsinomda tümör hücreleri olguların tama yakınında kalsitonin ile pozitif reaksiyon verir. Yine olguların çoğunda nöroendokrin belirteçler(kromogranin ve sinaptofizin), TTF-1, CEA ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin(LMWCK) pozitif olarak izlenir. Ki-67(MIB-1) ile proliferasyon indeksi genellikle düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 499 medüller karsinom olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada; 5 yıllık yaşam %83,2, 10 yıllık yaşam %73,7 olarak bulunmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet ve ekstrasitroidal yayılım kötü prognoz kriterleridir (23).

2.5.2.4. Anaplastik karsinom

Anaplastik tiroid karsinomu insanda görülen kanserlerin en agresiflerinden biri olup, çoğu olguda hasta tanı konduktan sonra 1 yıl içinde hayatını kaybetmektedir. Ortalama yaşam süresi 3-9 aydır. Özellikle ileri yaşta ve bayanlarda daha sık görülen anaplastik karsinom tüm tiroid malignitelerinin %5-10'ını oluşturur. Klinikte boyun ön tarafında hızlı büyüyen kitle olarak prezente olup dispne, disfaji ve vokal kord paralizisine sebep olabilirler. Olguların %80'ninden fazlası var olan başka bir tiroid lezyonu(adenomatöz guatr, adenomlar, iyi diferansiye tiroid karsinomu) ile birlikte görülür (17,24).

Bu durum, anaplastik karsinomun benign bir lezyonla yada düşük dereceli bir malign tümörle ilişkisi olduğu veya bu lezyonlardan gelişebileceği anlamını taşır. Anaplastik karsinom için bir çok morfolojik patern tanımlanmıştır. Bunlar; dev hücreli/osteoklastom tip, iğsi hücreli/sarkomatöz tip, skuamöz hücreli varyant ve anjiomatoid tiptir. Morfolojik olarak anaplastik karsinomada Riedel tiroiditine benzer yoğun sklerotik bir stroma içerisinde az sayıda neoplastik hücreler vardır. Anaplastik karsinomda, tiroid bezinin sert olmasından dolayı, klinikte Riedel tiroiditi ile karışabilir. Olguların %20-50'sinde başta akciğer olmak üzere uzak organ metastazları vardır (17,24).

2.5.2.6. Primer tiroid lenfoması

Primer tiroid lenfoması nadir görülen ancak iyi tanınan tiroid tümörleridir. Tüm tiroid malignitelerinin %1-5'i ve tüm lenfomaların %1-2,5'ünü oluşturur. Primer tiroid lenfomalarının çoğu kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) zemininden gelişir. Hashimoto tiroiditinden lenfoma gelişimi uzun bir periyot içerisinde (30 yıl) oluşur ve bu durum Hashimoto tiroiditli olguların sadece %0,5'inde görülür. Tiroidin kendisi mukosa- associated lymphoid tissue (MALT) organ olarak bilinir ve primer tiroid lenfomalarının çoğunluğu MALToma ya da revize edilen Avrupa-Amerikan lenfoma sınıflandırmasına göre ektranodal marginal zon lenfomadır (8,17).

Bu tümörler, plazmasitoid tümör hücreleri ve lenfoepitelyal lezyonlar gibi MALT lenfomaların morfolojik ve immunolojik özelliklerini taşırlar. İleri yaş (>55 yaş), hızlı büyüyen tiroid glandı ve çevre organlara bası semptomları taşıyan hastalar primer tiroid lenfoması açısından risk grubudurlar. Primer tiroid lenfoması hızlı büyüyen lezyonlardır ve bu tümörlerde ekstrapireoidal yayılım sık görülür. Kitleden yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisi ile tanı konabilir (8,17).

2.6. Hashimoto Tiroiditi ve Tiroid Kanseri Birlikteliği

Tiroid kanserleri ABD'de baş boyun ve endokrin tümörler içerisinde en sık görülen kanser türü olup, tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluştururlar. 2009 yılında ABD'de 10000 erkek ve 27200 kadın hasta tiroid kanseri tanısı almıştır (10,21). Tiroid kanserleri genç ve orta erişkin hastalarda kadınlarda daha sık görülürken, çocukluk çağlarında ve ileri yaşlarda her iki cinsiyette eşit olarak görülürler. Tiroid karsinomları, medüller karsinom haricinde, tiroid follikül epitelinden köken alırlar. Medüller karsinom ise kalsitonin salgılayan parafolliküler C hücrelerinden köken alır (26).

Tiroid kanserleri içerisinde en sık görüleni papiller tiroid karsinomu olup tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %70-80'nini oluşturur (21). Tiroidde görülen diğer kanser türleri ve göreceli sıklıkları da şöyledir:

Folliküler karsinom; %5-15,

Medüller karsinom; %5,

Anaplastik karsinom; <%5 (26).

İlk kez 1912 yılında Japon bilim adamı Haku Hashimoto tarafından tanımlanan Hashimoto tiroiditi mikroskopik olarak tiroid parankiminde, germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküller, diffüz lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, oksifilik hücreler(hürthle hücreleri) ve fibrozis ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (25). Hashimoto tiroiditi dünyada iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde hipotiroidinin en sık görülen nedenidir. 45-65 yaş arasında ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülen Hashimoto tiroiditi, otoimmün yıkıma sekonder olarak zamanla gelişen tiroid yetmezliği ile karakterizedir (26).

Yapılan retrospektif araştırmalar sonucunda, Hashimoto tiroiditi olgularında, tiroid malignitelerinin insidansında artış olduğu bir çok serilerde rapor edilmiştir (7,29). Hashimoto tiroiditi ile diferansiye tiroid karsinomları(özellikle papiller tiroid karsinomu-PTK) arasında epidemiyolojik özellikler(iyot eksikliği, radyasyon maruziyeti gibi) açısından benzerlikler vardır. Her iki hastalık ta kadınları daha çok etkiler ve ortak moleküler özelliklere sahiptirler (25).

1955 yılında Dailey ve ark. Hashimoto tiroiditi ile diferansiye tiroid karsinomu arasındaki bu yakın ilişkiyi ilk kez rapor etmiştir (7). Bundan sonra da aynı ilişkiyi konu alan yine birçok çalışma yapılmıştır (25). Özellikle Hashimoto tiroiditinde eksprese edilen RET/PTC1 ve RET/PTC3 onkojenlerinin varlığı nedeniyle Hashimoto tiroiditinin preneoplastik bir sendrom olarak görülmesi gerektiğini destekleyen çalışmalar vardır (27).

Hashimoto tiroiditi komplikasyonu olarak; malign lenfoma, lösemi, papiller tiroid karsinomu ve hürthle hücreli neoplaziler görülebilir. Medüller tiroid karsinomu birlikteliği de tanımlanmıştır ancak bu durum muhtemelen rastlantısal olduğu belirtilmiştir (19). Papiller tiroid karsinomu ve primer tiroid lenfoması, Hashimoto tiroiditi ile en çok birliktelik gösteren tiroid maligniteleri olarak gözükmektedir (9,29,30).

Tiroidde çok nadir olarak görülen primer tiroid lenfomalarının, Hashimoto tiroiditindeki reaktif lenfosit hücrelerinin neoplastik proliferasyonu sonucu meydana geldiği iyi bilinmektedir. Yine primer tiroid lenfomalı hastalardan bir çoğunun geçmişde otoimmün tiroidit tanısı almış oldukları da rapor edilmiştir (8).

Hashimoto tiroiditi ile yakın ilişkisi olan diğer bir malignite papiller tiroid karsinomudur. Bu ilişki açısından yapılan çalışmaların bazılarında, Hashimoto tiroiditi olgularında papiller tiroid karsinomu insidansında artış gözlemlenirken (28-30), bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır (28,31,32).

Hashimoto tiroiditinde tiroid stimulan hormon(TSH) seviyelerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ile, yüksek serum TSH düzeyleri ile papiller tiroid karsinomu gelişimi ve yayılımı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Bununla birlikte yüksek TSH düzeylerinin papiller tiroid karsinomu gelişiminde ki rolü tam olarak netleştirilememiştir (6).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2005-Aralık 2013 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle cerrahi uygulanmış total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi ve tiroid lobektomi vakalarının spesmenleri retrospektif olarak incelendi. Bu vakalardan "Hashimoto Tiroiditi(HT)", "Kronik Lenfositik Tiroidit(KLT)" ve "Tiroid Kanseri(TK)" tanısı almış tüm olguların Hematoksilen-Eosin (H&E) lamaları arşivden çıkartıldı.

Konsültasyon nedeniyle başka bir patoloji merkezine gönderilmiş spesmenler çalışmamızın dışında tutuldu. Çeşitli nedenlerle değerlendirme zorluğu yaşanan vakaların bloklarından yeniden H&E kesitler hazırlandı ve incelemeye alındı. Olgulara ait materyaller iki ayrı patolog tarafından farklı zamanlarda yeniden incelendi. Toplam 1802 vaka çalışma kapsamında değerlendirildi.

Öncelikle HT ve KLT tanısı almış olgular incelendi ve aşağıda sıralanan HT tanı kriterlerine uygun olarak HT grubu oluşturuldu.

HT tanı kriterleri;

- 1- Tiroid parankiminde germinal merkez yapıları da oluşturmuş lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu olan
- 2- Metaplastik Hurthle hücreleri(oksifilik hücreler) olan
- 3- Parenkimde fibrozis ve atrofik tiroid follikülleri olan vakalar

Yukarıda belirtilen parametrelerdeki histopatolojik özellikleri taşıyan olgular "Hashimoto Tiroiditi" olarak tanımlandılar (n=97).

HT grubu dışında kalan tüm vakalar kontrol grubu olarak değerlendirildi (n=1705).

HT grubu ve kontrol grubundaki tüm vakaların demografik özelliklerinden yaşları ve cinsiyetleri hastane arşivindeki dosyalardan elde edildi. Bu özellikler HT grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Daha sonra HT grubu ve kontrol grubu içerisinde tiroid kanseri (papiller tiroid karsinomu, folliküler karsinomu, medüller karsinom, anaplastik karsinom, primer tiroid lenfoması ve diğerleri) tanısı almış tüm olgular belirlendi. Belirlenen tiroid kanseri sayıları iki grup arasında karşılaştırıldı.

Her iki grupta da en çok izlenen tiroid kanseri olan papiller tiroid karsinomuna ait olan ve aşağıda belirtilen demografik ve prognostik parametreler birbirleri ile karşılaştırıldı.

Değerlendirilen demografik parametreler:

1-Yaş (yıl)

2-Cinsiyet (erkek, kadın)

Değerlendirilen prognostik parametreler;

1- Tümör çapı(mm)

2- Tümör odak sayısı (tek, multifokal)

3- Tiroid kapsül invazyonu (pozitif, negatif)

4- Lenfovasküler invazyon (pozitif, negatif)

5- Lenf nodu tutulumu (var, yok)

6- Ekstratiroidal yayılım (pozitif, negatif)

7- PTK varyantı (klasik, folliküler, whartin-like, hürthle hücreli, tall columnar)

3.1. İstatistik Yöntemi

Hesaplamalarda SPSS 17.0 istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında pearson kare ve fisher exact testleri, numerik parametrelerin karşılaştırılmasında T testi kullanıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 1802 olgunun %24,6 'sı erkek (**n=444**) ve %75,4'ü kadın (**n=1358**) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri ve papiller tiroid karsinomu (PTK) tanısı alan olguların tümör prognostik parametreleri tablo 2,3 ve 4'te verilmiştir.

Tablo 2. Hashimoto tiroiditleri ve eşlik eden neoplaziler

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	EŞLİK EDEN NEOPLAZİ
1	904535	701-13	35	K	PAPİLLER KARSİNOM
2	663473	2046-13	48	K	PAPİLLER KARSİNOM
3	127548	3121-13	34	K	PAPİLLER KARSİNOM
4	893188	3348-13	59	K	YOK
5	233625	3723-13	46	K	PAPİLLER KARSİNOM
6	935999	7700-13	56	E	YOK
7	665	8074-13	56	K	PAPİLLER KARSİNOM (MİKRO)
8	131774	10476-13	62	K	HİGH GRADE DİFFÜZ B CELL LENFOMA
9	572345	9330-12	39	K	PAPİLLER KARSİNOM (MİKRO)
10	857902	9030-12	55	K	YOK
11	829941	8930-12	56	K	YOK
12	500412	8712-12	51	K	YOK
13	878977	6731-12	50	K	LARGE B CELL LENFOMA
14	594280	6700-12	49	K	PAPİLLER KARSİNOM
15	636970	6701-12	64	K	YOK
16	851334	5954-12	55	K	YOK
17	849401	5288-12	27	K	PAPİLLER KARSİNOM
18	3562	4606-12	70	K	FOLLİKÜLER KARSİNOM(minimal invaziv)
19	200652	4222-12	51	K	YOK
20	818824	5323-12	53	K	PAPİLLER KARSİNOM (MİKRO)
21	127643	3477-12	36	K	PAPİLLER KARSİNOM (MİKRO)
22	254628	2504-12	50	K	YOK
23	42992	2382-12	50	K	YOK
24	231088	1841-12	37	K	YOK
25	497303	1392-12	69	K	YOK
26	182555	1253-12	35	K	YOK
27	799256	1148-12	24	K	YOK
28	630990	2850-11	31	K	YOK

Tablo 2. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	EŞLİK EDEN NEOPLAZİ
29	744414	2845-11	30	K	YOK
30	750051	3453-11	27	K	PAPİLLER KARSİNOM
31	318684	4220-11	37	K	YOK
32	182675	4263-11	56	K	PAPİLLER KARSİNOM
33	786798	5498-11	47	E	PAPİLLER KARSİNOM
34	788913	5248-13	56	K	FOLLİKÜLER KARSİNOM(minimal invaziv)
35	249298	6961-11	73	K	YOK
36	788913	7326-11	56	K	YOK
37	404669	6664-11	62	K	YOK
38	257339	8359-11	54	E	PAPİLLER KARSİNOM
39	782572	8753-11	43	K	PAPİLLER KARSİNOM
40	804526	8943-11	48	E	YOK
41	161586	952-11	41	K	YOK
42	640813	9536-11	65	E	YOK
43	550058	3457-10	55	K	YOK
44	510263	2528-10	58	K	YOK
45	4754	8377-10	38	K	PAPİLLER MİKROKARSİNOM
46	563688	7805-10	55	K	YOK
47	501862	4825-10	45	K	PAPİLLER MİKROKARSİNOM
48	600659	8140-10	48	K	YOK
49	436860	5521-10	40	K	PAPİLLER MİKROKARSİNOM
50	454013	367-10	31	K	PAPİLLER MİKROKARSİNOM
51	742412	10127-09	41	K	PAPİLLER KARSİNOM
52	507521	1003-09	35	K	YOK
53	504299	1589-09	49	K	YOK
54	89116	1584-09	29	K	YOK
55	509294	2192-09	38	K	YOK
56	510009	2544-09	63	K	HURTHLE HÜCRELİ KARSİNOM(yaygın invaziv)
57	509275	2710-09	34	K	YOK
58	702759	3098-09	39	K	YOK
59	296960	3396-09	45	K	YOK
60	515806	4104-09	61	K	YOK
61	519045	4987-09	28	K	YOK
62	352008	300-08	44	K	YOK
63	13679	581-08	45	K	PAPİLLER KARSİNOM
64	226968	580-08	64	K	YOK
65	447581	1235-08	28	E	PAPİLLER KARSİNOM
66	302314	1723-08	43	E	YOK

Tablo 2. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	EŞLİK EDEN NEOPLAZİ
67	217672	1963-08	52	K	YOK
68	469570	2742-08	39	K	PAPİLLER KARSİNOM
69	450212	2852-08	27	K	YOK
70	239841	4773-08	49	K	YOK
71	307499	4986-08	41	K	YOK
72	178898	5220-08	64	K	PAPİLLER MİKROKARSİNOM
73	486059	5948-08	45	K	YOK
74	661170	6632-08	53	K	PAPİLLER MİKROKARSİNOM
75	160791	7566-08	52	K	YOK
76	495542	7996-08	36	E	YOK
77	496501	8481-08	36	K	PAPİLLER KARSİNOM
78	336214	8594-08	31	K	YOK
79	696993	10260-08	42	K	YOK
80	80223	9964-07	44	K	YOK
81	392573	7732-07	34	K	YOK
82	62526	7363-07	33	K	YOK
83	432709	6287-07	47	K	YOK
84	327245	6094-07	47	K	YOK
85	123382	5706-07	43	K	YOK
86	47388	4357-08	52	K	YOK
87	438973	3937-07	30	K	YOK
88	89740	3807-07	51	K	YOK
89	317743	2266-07	35	K	YOK
90	143281	5720-06	52	E	YOK
91	294479	5421-06	36	K	YOK
92	291415	3791-06	58	K	YOK
93	255416	2015-05	21	K	YOK
94	245055	3333-05	45	K	YOK
95	261202	3629-05	28	K	YOK
96	2636404	4494-05	55	K	YOK
97	71950	5405-05	30	K	YOK

Tablo 3. Hashimoto tiroiditleri ile birlikte görülen papiller karsinomlar

PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPI	ODAK SAYISI	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TR.YAY	TÜMÖR VARYANTI
701-13	35	K	12	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
3121-13	34	K	30	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
2046-13	48	K	14	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
3723-13	46	K	30	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
8074-13	56	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	WHARTİN LİKE
9330-12	39	K	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
6700-12	49	K	13	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
5288-12	27	K	23	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
5323-12	53	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
3453-11	27	K	15	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
4263-11	56	K	14	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
5498-11	47	E	16	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	FOLLİKÜLER
8359-11	54	E	15	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
8753-11	43	K	15	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
8377-10	55	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
4825-10	48	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
5521-10	40	K	3	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
367-10	31	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
10127-09	41	K	28	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	WHARTİN LİKE
581-08	45	K	16	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
1235-08	28	E	55	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
2742-08	39	K	11	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
5220-08	64	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
6632-08	53	K	7	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
8481-08	36	K	55	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
3477-12	36	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK

Tablo 4. Kontrol grubu papiller karsinomlar

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPİ(mm)	ODAK	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TİR.Y AY.	TM VARYANTI
1	932597	4297-13	46	K	9	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
2	525883	4399-13	39	K	9	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
3	491675	4556-13	46	K	11	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
4	527215	5026-13	43	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
5	964994	5287-13	51	E	7	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
6	622051	5284-13	32	E	26	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
7	109107	1451-13	45	K	9	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
8	201843	2632-13	51	K	25	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
9	139356	3537-11	26	K	1	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
10	935999	6182-13	56	E	30	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
11	942288	6316-13	77	E	3	MULTİ	NEGATİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
12	669620	6699-13	45	K	6	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
13	957200	7057-13	69	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
14	194742	7297-13	75	E	25	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
15	17546	8785-13	44	K	7	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
16	429550	8990-13	67	E	45	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
17	533390	8923-13	22	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
18	892413	9929-12	64	K	3	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
19	370837	8682-12	43	K	50	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
20	861103	8268-12	67	K	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
21	884993	8069-12	34	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
22	815061	6804-12	70	K	11	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
23	28804	6412-12	57	E	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
24	200451	3974-12	41	K	12	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
25	566172	3714-12	36	K	17	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	WHARTİN LİKE
26	93326	6010-12	16	K	21	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
27	834752	5189-12	26	K	30	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
28	127643	3477-12	50	K	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
29	318620	3127-12	59	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
30	575398	2284-12	30	K	22	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
31	145857	2031-12	58	K	9	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
32	64405	1672-12	59	K	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	WHARTİN LİKE
33	399199	800-12	17	K	30	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
34	81318	4308-11	44	K	40	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
35	585349	4509-11	51	K	3	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
36	782562	5035-11	21	K	11	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
37	358765	5784-11	55	K	28	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
38	761334	6495-11	74	K	20	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
39	702751	6696-11	48	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
40	178161	8549-11	55	K	35	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
41	801478	8684-11	22	K	25	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
42	752545	8802-11	44	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK

Tablo 4. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPI(mm)	ODAK	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TİR.Y AY.	TM VARYANTI
43	760337	8845-11	45	K	12	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	FOLLİKÜLER
44	768301	9228-11	46	E	21	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
45	764297	9530-11	54	K	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
46	470254	064-11	29	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
47	90566	009-11	42	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
48	576352	1323-11	35	K	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
49	150673	1355-11	43	K	8	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
50	575012	1470-11	62	K	40	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
51	574877	1786-11	61	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
52	59364	3882-10	71	K	15	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
53	128753	3184-10	60	K	20	TEK	NEGATİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	TALL COL
54	546863	2855-10	39	E	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
55	730077	2028-10	40	E	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
56	364998	2147-10	66	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
57	195364	1640-10	60	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
58	747619	1376-10	70	K	7	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
59	116706	8664-10	46	E	15	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
60	19582	10041-10	44	E	20	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
61	611387	9847-10	44	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
62	535230	1291-10	58	E	50	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
63	633826	8984-10	33	K	25	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
64	743561	4862-10	33	K	4	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
65	681911	6991-10	60	K	25	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
66	353911	7267-10	32	K	20	MULTİ	NEGATİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
67	175943	10121-09	34	K	21	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
68	34478	637-09	84	E	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
69	506825	724-09	56	K	8	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
70	400567	1210-09	41	K	12	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
71	504277	2151-09	55	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
72	144736	2065-09	44	K	5	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
73	705087	3310-09	59	K	70	TEK	NEGATİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
74	345427	3809-09	36	K	10	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
75	515406	3879-09	60	E	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
76	524626	6312-09	46	K	22	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
77	11749	6487-09	76	K	50	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
78	103835	7091-09	55	K	30	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
79	732945	9814-09	48	K	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
80	535679	9618-09	45	K	12	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
81	442256	393-08	27	K	7	MULTİ	NEGATİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
82	243240	836-08	46	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
83	318730	1690-08	50	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
84	381907	2036-08	46	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
85	469574	2111-08	46	K	19	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
86	293973	2152-08	39	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK

Tablo 4. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPı(mm)	ODAK	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TİR.Y AY.	TM VARYANTI
87	472509	2601-08	53	E	2	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
88	165494	3721-08	53	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
89	476966	4776-08	46	K	30	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
90	486051	6081-08	38	K	13	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
91	675127	6433-08	6	E	45	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
92	128854	8406-08	75	E	15	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
93	395148	9111-08	48	E	33	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
94	67252	9767-08	52	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
95	10831	9962-07	46	K	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
96	40670	9776-07	35	K	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
97	199753	8497-07	70	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
98	330088	7955-07	51	K	15	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
99	95965	4296-07	52	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
100	5183	3753-07	54	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
101	238267	3327-07	63	K	8	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
102	435729	3283-07	36	K	20	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
103	294474	5813-06	27	K	15	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	HH VARYANT
104	919982	3264-06	44	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
105	255422	2009-05	45	K	15	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
106	258795	3077-05	52	K	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
107	174454	3603-05	57	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
108	262558	4170-05	50	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
109	267036	5347-05	25	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
110	271537	7131-05	54	E	15	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
111	274546	7496-05	29	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
112	372739	291-13	37	K	9	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
113	892436	703-13	47	E	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
114	920551	650-13	48	K	50	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
115	24453	629-13	50	K	25	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
116	920522	947-13	28	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
117	562020	1029-13	26	K	35	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
118	436802	1276-13	57	K	1	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
119	844015	1912-13	50	K	38	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
120	505016	1904-13	41	K	60	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
121	505034	1973-13	25	K	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
122	904327	2773-13	63	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
123	764169	2817-13	44	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
124	845484	2913-13	46	E	13	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
125	448954	3018-13	69	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
126	901577	3107-13	50	E	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
127	921160	3302-13	73	E	65	TEK	NEGATİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
128	799297	3166-13	38	K	35	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
129	933770	3717-13	25	K	40	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
130	362773	3947-13	43	K	12	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK

Tablo 4. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPı(mm)	ODAK	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TİR.Y AY.	TM VARYANTI
131	929348	4204-13	47	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
132	382420	4299-13	57	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
133	444460	4544-13	77	E	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
134	158932	5001-13	54	K	35	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	FOLLİKÜLER
135	908580	4928-13	36	K	30	TEK	NEGATİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
136	829038	5087-13	59	K	14	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
137	925622	5128-13	47	K	10	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
138	964645	5269-13	31	K	18	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
139	942235	5370-13	49	K	90	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
140	302902	5483-13	21	K	40	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
141	946984	5317-13	41	K	14	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
142	963595	5346-13	44	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
143	190528	5606-13	57	E	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
144	862402	5602-13	51	K	60	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
145	107798	5760-13	58	K	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
146	518186	6092-13	70	K	50	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
147	947020	6179-13	60	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
148	857326	6356-13	49	K	80	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
149	299407	6352-13	69	K	55	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
150	842713	6446-13	32	K	20	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
151	935814	7208-13	55	K	60	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
152	132257	7564-13	44	K	20	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KİSTİK
153	741288	7991-13	63	K	10	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
154	850962	8330-13	66	K	15	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
155	964705	8630-13	28	K	20	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
156	963510	8986-13	72	E	40	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
157	852573	9000-13	55	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
158	719960	8916-13	59	K	25	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
159	902567	9213-13	33	K	40	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
160	349331	9230-13	48	K	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
161	334103	9214-13	54	K	30	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
162	147283	9371-13	35	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
163	951786	9402-13	21	K	6	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
164	774382	9545-13	55	K	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
165	899762	10038-13	38	E	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
166	114135	10065-13	44	E	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
167	970041	10774-13	64	K	2	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
168	347440	10839-13	68	E	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
169	350006	357-12	37	E	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
170	770565	847-12	38	E	25	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
171	702599	1381-12	53	K	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
172	779902	1626-12	34	K	7	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
173	66428	1704-12	61	K	20	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	FOLLİKÜLER
174	365540	1782-12	42	K	10	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK

Tablo 4. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPI(mm)	ODAK	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TİR.Y AY.	TM VARYANTI
175	779786	1838-12	36	K	8	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
176	815092	1839-12	20	K	18	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
177	815845	1967-12	46	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
178	770565	2798-12	38	E	12	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
179	614975	2854-12	49	E	23	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
180	441864	2886-12	56	K	13	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
181	819017	3156-12	48	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
182	847467	3588-12	74	K	6	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
183	824216	3715-12	59	K	2	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
184	816409	3571-12	50	K	?P	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
185	824154	3817-12	46	K	40	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
186	404531	4185-12	36	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
187	842876	4718-12	39	K	6	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
188	305583	4745-12	44	E	8	TEK	NEGATİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
189	458641	4715-12	52	K	23	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
190	860388	6186-12	53	E	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
191	519002	7887-12	53	E	7	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
192	896000	9306-12	50	K	11	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
193	892266	9958-12	48	K	10	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
194	648746	2812-11	32	E	37	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
195	587317	3021-11	25	K	55	MULTİ	NEGATİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
196	589367	3384-11	62	K	17	TEK	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
197	592011	3589-11	51	K	40	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
198	750946	3953-11	51	K	8	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
199	585779	3955-11	66	E	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
200	597525	4045-11	37	E	10	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
201	858022	4060-11	51	E	3	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
202	269628	4219-11	25	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
203	561826	5773-11	64	E	14	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
204	758878	6023-11	33	K	47	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
205	462890	6375-11	33	K	11	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
206	797985	8360-11	31	K	25	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
207	804534	9260-11	37	K	25	TEK	POZİTİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK
208	748645	9263-11	53	E	9	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
209	388204	9938-11	34	E	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
210	67915	1579-11	55	E	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
211	576080	1580-11	51	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
212	534290	588-10	77	K	70	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
213	423111	5456-10	51	K	13	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
214	99159	8101-10	60	K	4	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
215	540263	4137-10	48	K	7	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
216	550814	3497-10	41	K	30	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
217	269379	2244-10	89	K	18	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
218	542055	1373-10	32	E	20	TEK	NEGATİF	POZİTİF	VAR	NEGATİF	KLASİK

Tablo 4. (devam)

	DOSYA NO	PP NO	YAŞ	CİNSİYET	TM ÇAPı(mm)	ODAK	KAPS.İNV.	LV İNV.	LN TUT.	EKS.TİR.Y AY.	TM VARYANTI
219	394081	8651-10	62	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
220	620204	8905-10	56	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
221	476974	8264-09	46	K	40	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
222	480052	6826-09	60	E	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
223	205561	5610-09	49	E	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
224	513408	4351-09	72	K	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
225	512623	3685-09	50	K	15	TEK	NEGATİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
226	335900	3136-09	63	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
227	466753	3012-09	44	E	11	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
228	248171	2226-09	34	E	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
229	8587	349-09	41	K	35	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	KLASİK
230	497754	264-09	45	E	13	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
231	426874	302-09	70	E	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
232	504222	387-09	35	K	25	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
233	495522	9388-08	47	E	10	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
234	499362	8750-08	31	K	70	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
235	486021	8881-08	36	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
236	495579	7703-08	69	K	0	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
237	372971	8214-08	41	K	25	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
238	673232	6143-08	33	E	6	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	VAR	POZİTİF	KLASİK
239	232441	5609-08	66	E	30	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
240	314133	4129-08	53	K	2	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
241	478435	4490-08	68	K	27	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	HH VARYANT
242	667255	3882-08	68	E	5	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
243	4995	3811-08	65	K	55	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
244	471173	2810-08	54	K	35	MULTİ	POZİTİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
245	474007	2551-08	38	K	1	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
246	455308	2193-08	18	K	15	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
247	660954	2743-08	54	K	18	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
248	391776	1734-08	38	K	6	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
249	460523	1327-08	34	K	11	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
250	654708	942-08	50	K	8	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
251	466324	792-08	29	K	4	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
252	56121	9913-07	67	K	30	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
253	457514	9034-07	51	E	4	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	FOLLİKÜLER
254	293020	4172-06	25	K	5	TEK	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
255	269283	6025-05	29	K	9	MULTİ	NEGATİF	NEGATİF	YOK	NEGATİF	KLASİK
256	269908	6710-05	72	K	40	TEK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	HH VARYANT
257	268477	5956-05	32	K	20	MULTİ	POZİTİF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	FOLLİKÜLER

Hashimoto tiroiditi (HT) olan vakalar tespit edildi (**n=97**). HT grubu dışındaki tüm olgular kontrol grubu olarak değerlendirildi (**n=1705**). HT grubundaki olguların %9,2 'sini (**n=9**) erkek ve %90,8'ini (**n=88**) kadın hastaların oluşturduğu görüldü. Yine HT grubunda erkeklerin yaş ortalaması $47,6 \pm 11,03$ (yıl), kadınların yaş ortalaması $45,2 \pm 11,77$ (yıl) ve grubun genel yaş ortalaması $45,4 \pm 11,67$ (yıl) olarak bulundu.

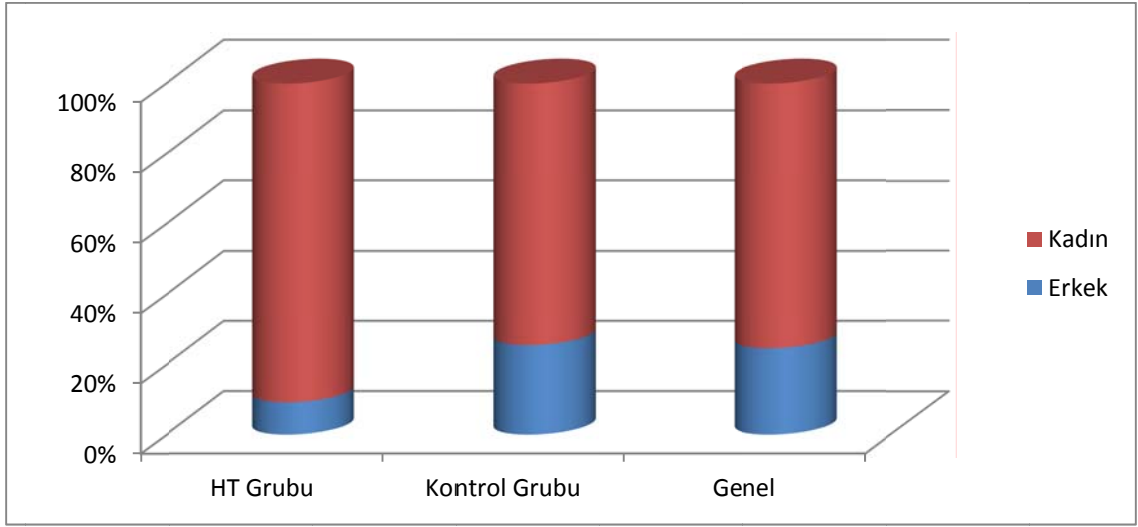
Kontrol grubunda ise olguların %25,5'i (**n=435**) erkek ve %74,5'i (**n=1270**) kadın olarak belirlendi. Kontrol grubunda erkeklerin yaş ortalaması $53,7 \pm 14,048$ (yıl) kadınların yaş ortalaması $49,8 \pm 14,08$ (yıl) ve grubun genel yaş ortalaması $50,8 \pm 14,08$ (yıl) olarak tespit edildi. HT grubu, kontrol grubu ve genel popülasyonun cinsiyet ve yaşa ait demografik verileri tablo 5,6 ve grafik 1,2'de gösterilmiştir.

Tablo 5. HT ve Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

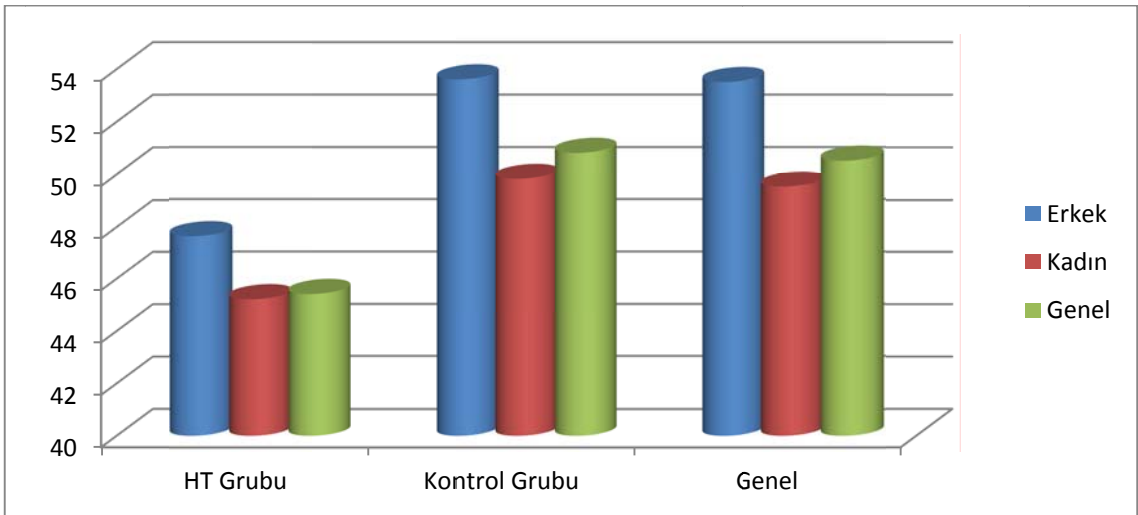
	ERKEK Sayı,(%)	KADIN Sayı,(%)	TOPLAM Sayı
HT GRUBU	9 (%9,2)	88 (%90,8)	97
KONTROL GRUBU	435 (%25,5)	1270 (%74,5)	1705
TOPLAM Sayı,(%)	444 (%24,6)	1358 (%75,4)	1802

Tablo 6. HT ve Kontrol grubu yaş ortalamaları (SD: Standart Deviasyon)

	ERKEK Ort.± SD	KADIN Ort.± SD	GENEL Ort.± SD
HT GRUBU	$47,6 \pm 11,03$	$45,2 \pm 11,77$	$45,4 \pm 11,67$
KONTROL GRUBU	$53,7 \pm 14,04$	$49,8 \pm 13,95$	$50,8 \pm 14,08$



Grafik 1. Gruplarda kadın-erkek dağılımı (%)



Grafik 2. Gruplarda erkek, kadın ve genel yaş ortalaması (Yıl)

Hashimoto tiroiditi olgularının prevalansı %5,3 ü olarak bulundu. Yine HT ile kontrol grubu cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında Hashimoto tiroiditinin kadınlarda daha fazla görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0005$).

HT ve kontrol grubu yaş ortalamaları karşılaştırıldığında ise erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken ($p=0,1977$), kadın hastalarda Hashimoto tiroiditinin kontrol grubuna göre daha genç yaşta görüldüğü tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,0025$). Yine HT ve kontrol grubunda genel yaş ortalaması

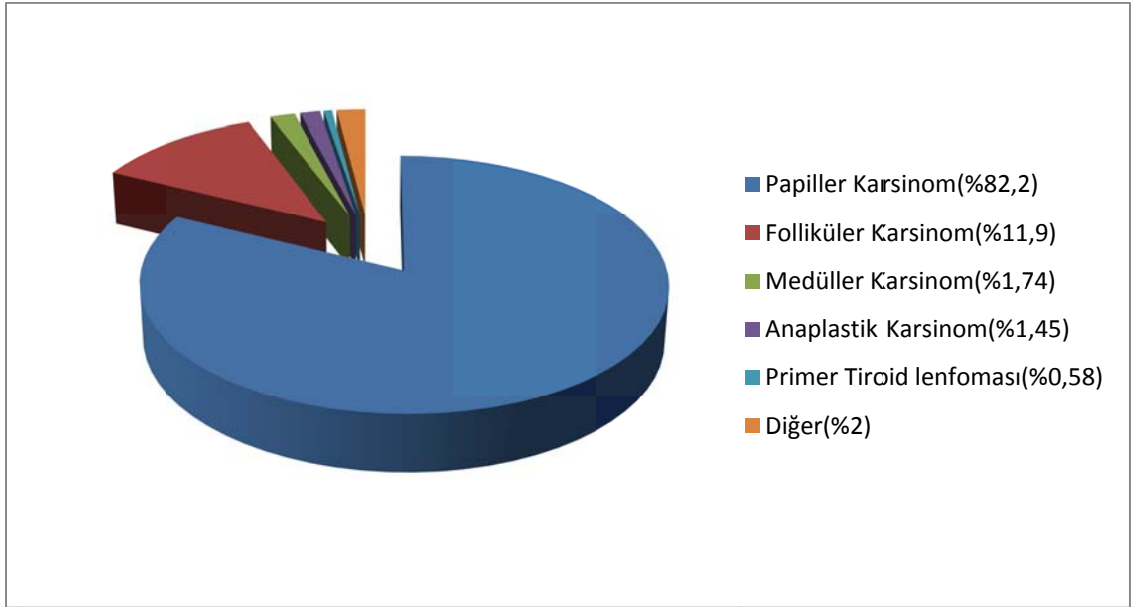
karşılaştırıldığında, HT grubunda kontrol grubuna göre yaş ortalaması daha düşük olarak gözlemlendi ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu ($p=0,0002$).

Hashimoto tiroiditi tanısı alan toplam 97 olgu içerisinde 31 adet (%31,9) ve 1705 olgudan oluşan kontrol grubu içerisinde ise 312 adet (%18,2) tiroid kanseri saptandı.

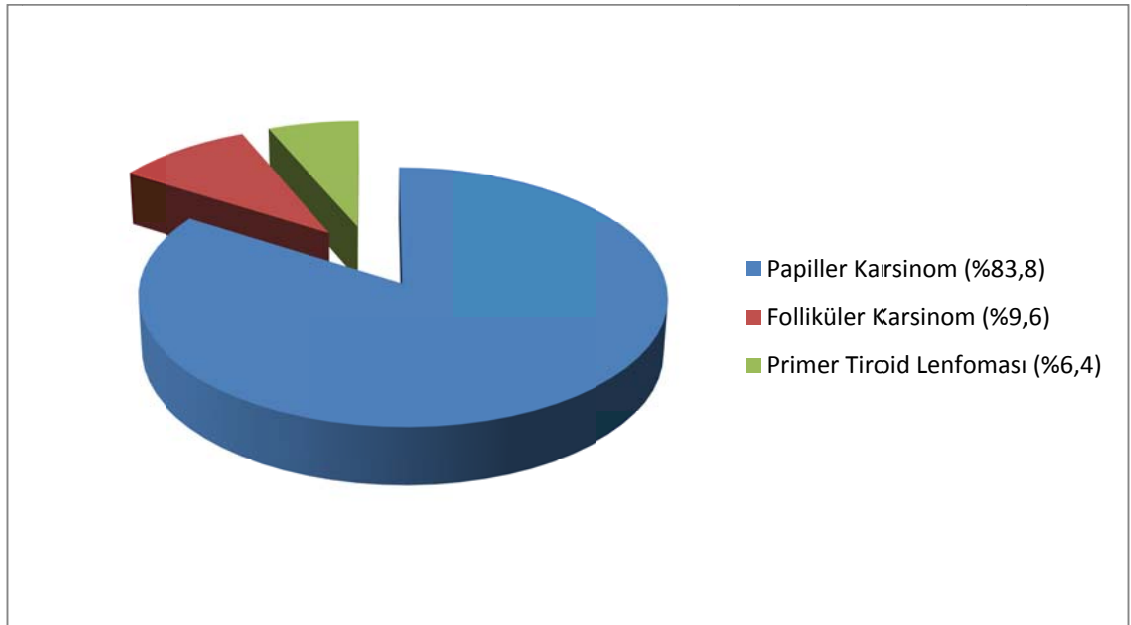
HT grubundaki 31 tiroid kanserinden 26'sı (%83,8) papiller tiroid karsinomu, 3'ü (%9,6) folliküler karsinom ve 2'si (%6,4) primer tiroid lenfoması (diffüz büyük B hücreli lenfoma) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise toplam 312 tiroid kanserinde; 257 adet (%82,3) PTK, 37 adet (%11,8) folliküler karsinom bulundu. Kontrol grubunda primer tiroid lenfoması tespit edilmedi. Yine kontrol grubunun %5,7'sini diğer tiroid karsinomlarının (anaplastik karsinom, medüller karsinom vs.) oluşturduğu görüldü. HT grubu, kontrol grubu ve genel popülasyon grubunda tiroid kanseri dağılımı tablo 7 ve grafik 3,4,5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7. HT ve Kontrol grubunda tümör dağılımı

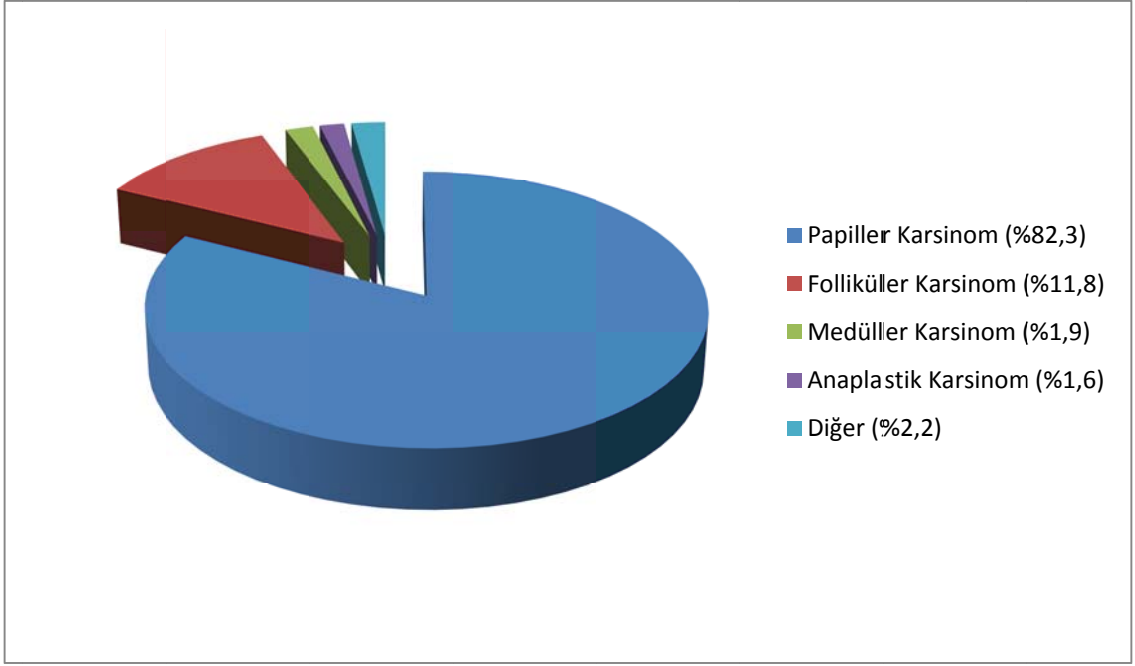
	PTK Sayı,(%)	FOLL.KARS Sayı,(%)	LENFOMA Sayı,(%)	DİĞER Sayı,(%)	TOPLAM Sayı
HT GRUBU	26 (%83,8)	3 (%9,6)	2 (%6,4)	—	31
KONTROL GRUBU	257 (%82,3)	37 (%11,8)	—	18 (%5,7)	312
TOPLAM Sayı,(%)	283 (%82,5)	40 (%11,6)	2 (%0,5)	18 (%5,2)	343



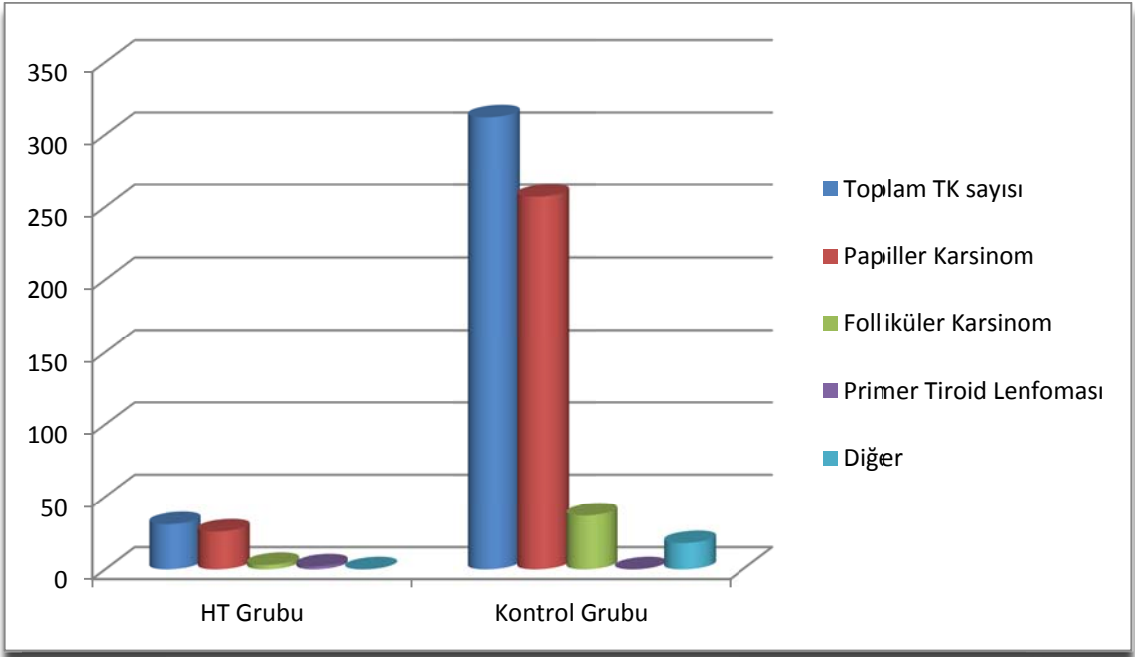
Grafik 3. Genel tiroid kanseri dağılımı



Grafik 4. HT grubunda tiroid kanseri dağılımı



Grafik 5. Kontrol grubunda tiroid kanseri dağılımı



Grafik 6. HT grubu ve kontrol grubunda tiroid kanseri(TK) sayıları

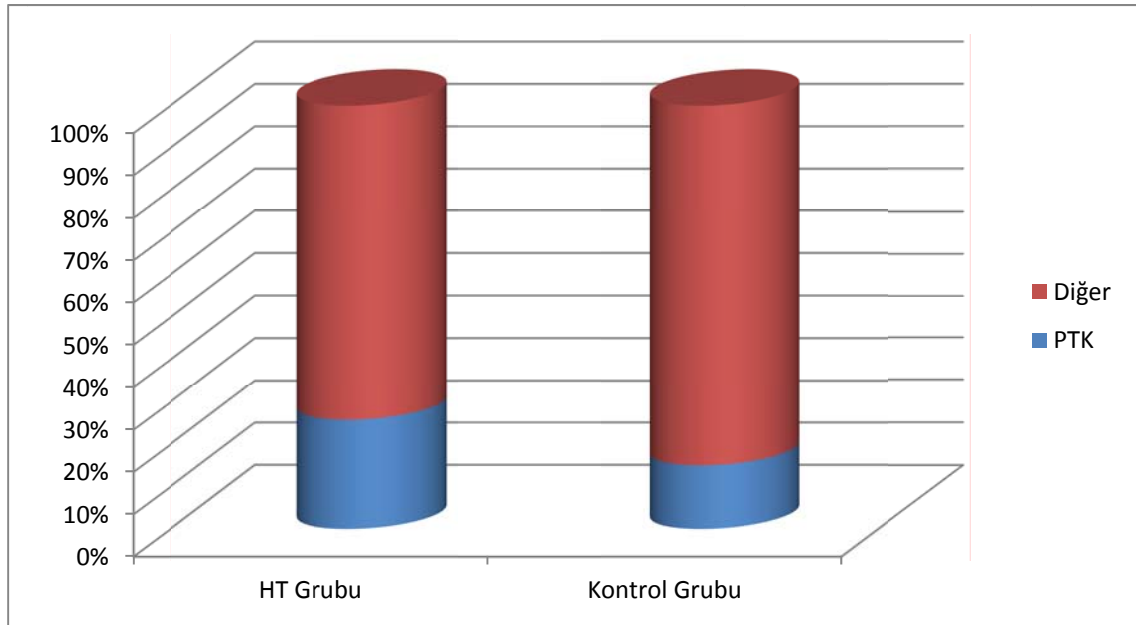
Tespit edilen tiroid kanserleri kendi grupları içerisindeki tüm popülasyon ile yüzde olarak karşılaştırıldığında papiller tiroid karsinomu, HT grubunda %26,8 ve

kontrol grubunda %15,0 olarak bulundu. PTK'nın, kontrol grubuna kıyasla Hashimoto tiroiditli hastalarda 1,77 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu ($p=0,0032$) (tablo 8 ve grafik 7).

Foliküler karsinom görülme sıklığı, HT grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,8059$).

Tablo 8. HT ve Kontrol grubunda PTK dağılımı

	PTK Sayı,(%)	DİĞER Sayı,(%)	TOPLAM Sayı
HT GRUBU	26 (%26,8)	71 (%73,2)	97
KONTROL GRUBU	257 (%15,0)	1448 (%85,0)	1705
TOPLAM Sayı,(%)	283 (%15,7)	1519 (%84,3)	1802



Grafik 7. HT ve kontrol grubunda PTK dağılımı (%)

HT grubu ve kontrol grubunda görülen PTK vakalarının demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyete baktığımızda; HT-PTK grubunda erkek hastaların oranı %11,5 ($n=3$) ve kadın hastaların oranı %88,5 ($n=23$) olarak; kontrol grubunda ise erkek

hastaların oranı %22,1 (**n=57**) ve kadın hastaların oranı %77,9 (**n=200**) olarak bulundu. HT-PTK ve kontrol-PTK grupları arasında erkek ve kadın hastaların oranları birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (**p=0,3110**).

HT-PTK grubunda erkeklerin yaş ortalaması $43,0 \pm 13,45$ (yıl) kontrol-PTK grubunda ise erkeklerin yaş ortalaması $51,6 \pm 14,75$ (yıl) olarak bulundu. Erkek yaş ortalaması iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (**p=0,3260**).

HT-PTK grubunda kadınların yaş ortalaması $43,5 \pm 9,91$ (yıl) ve kontrol-PTK grubunda ise kadınların yaş ortalaması $46,8 \pm 14,04$ (yıl) olarak bulundu. Kadın yaş ortalaması iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (**p=0,2662**).

HT-PTK grubunda genel yaş ortalaması $43,4 \pm 10,04$ (yıl), kontrol-PTK grubunda ise genel yaş ortalaması $47,9 \pm 14,30$ (yıl) olarak bulundu. Genel yaş ortalaması iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (**p=0,1212**).

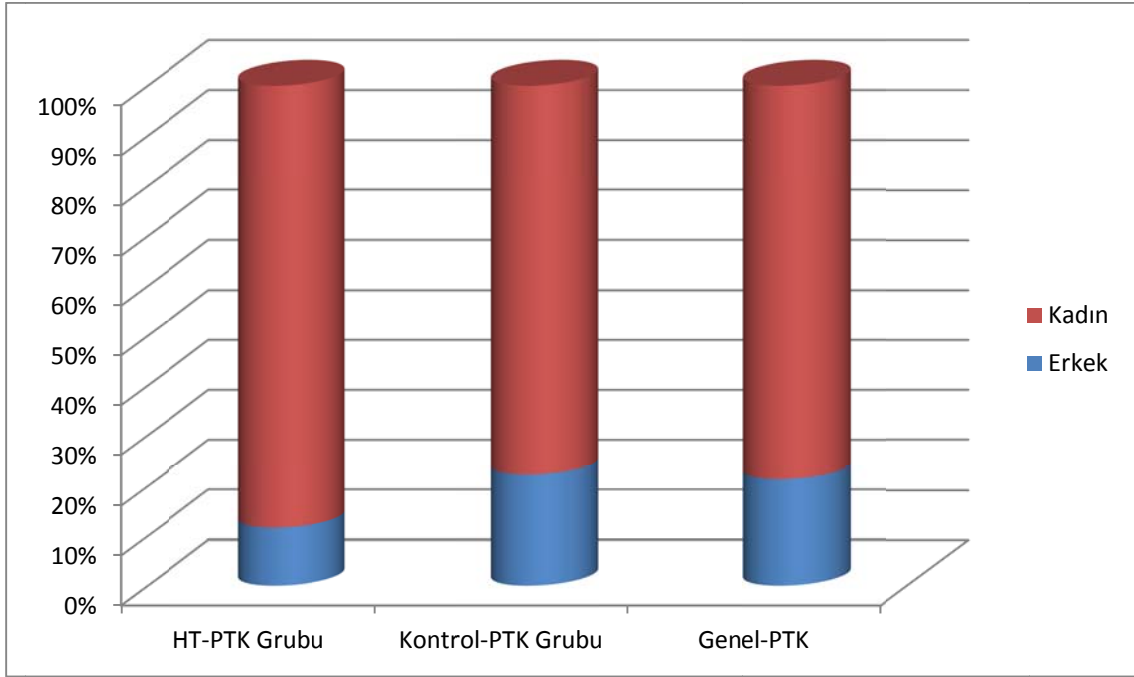
HT-PTK ve kontrol-PTK gruplarının cinsiyet ve yaşa ait demografik verileri tablo 9, 10 ve grafik 8, 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. HT-PTK ve Kontrol-PTK grubunda cinsiyet dağılımı

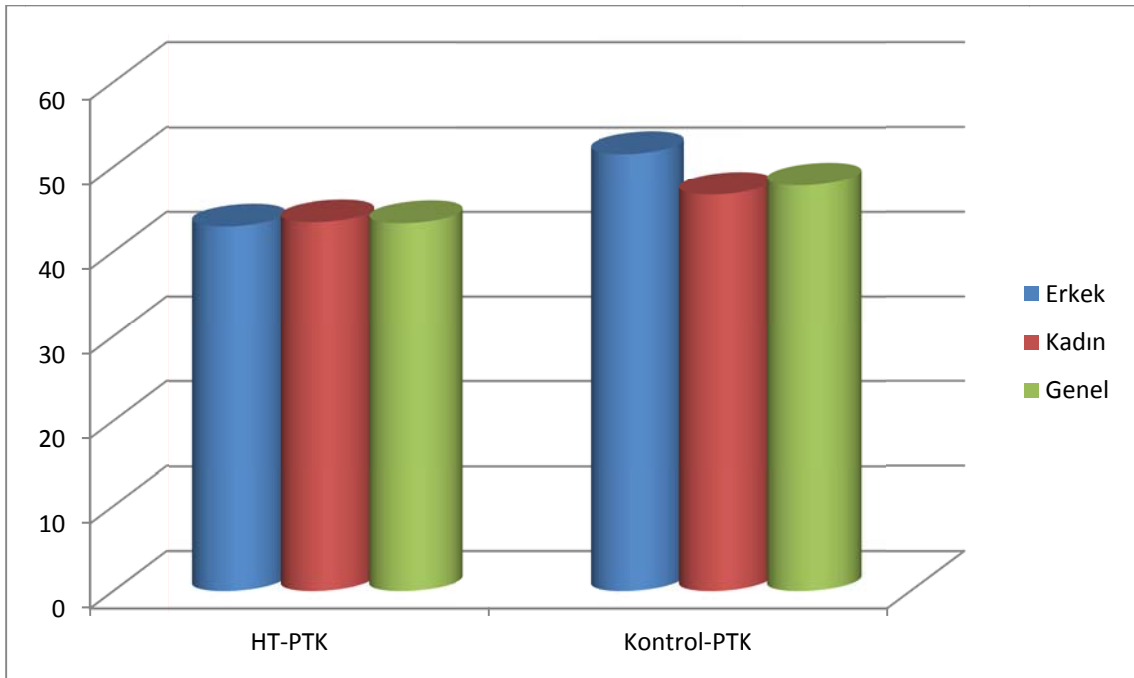
	ERKEK Sayı,(%)	KADIN Sayı,(%)	TOPLAM Sayı
HT-PTK	3 (%11,5)	23 (%88,5)	26
KONTROL-PTK	57 (%22,1)	200 (%77,9)	257
TOPLAM Sayı,(%)	60 (%21,2)	223 (%78,8)	283

Tablo 10. HT-PTK ve Kontrol-PTK grubu yaş ortalamaları (SD: Standart Deviasyon)

	ERKEK Ort.±SD	KADIN Ort.±SD	GENEL Ort.±SD
HT-PTK	$43,0 \pm 13,45$	$43,5 \pm 9,91$	$43,4 \pm 14,30$
KONTROL-PTK	$51,6 \pm 14,75$	$46,8 \pm 14,04$	$47,9 \pm 10,04$



Grafik 8. PTK gruplarında kadın-erkek dağılımı (%)



Grafik 9. PTK gruplarında erkek, kadın ve genel yaş ortalaması (Yıl)

HT-PTK ve kontrol-PTK gruplarında PTK tümör prognostik parametrelerine baktığımızda;

HT-PTK grubundaki papiller karsinomların ortalama tümör çapı $15,5 \pm 14,29$ mm, kontrol-PTK grubundaki papiller karsinomların ortalama tümör çapı $16,1 \pm 16,61$ mm olarak bulundu. Kontrol grubunda 1 olgu tümör çapı verilemediği için değerlendirme dışı tutuldu. Her iki grupta ortalama tümör çapı birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (**p=0,8470**).

Her iki grup tümör kapsül invazyonu açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %34,6'sı (**n=9**) pozitif ve %65,4'ü (**n=17**) negatif olarak bulundu. Kontrol-PTK grubunda ise olguların %20,6'sı (**n=53**) pozitif ve %79,4'ü (**n=204**) negatif olarak bulundu. Kapsül invazyonu açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**p=0,1630**).

Gruplar lenfovasküler invazyon açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %7,6'sı(**n=2**) pozitif ve %92,4'ü (**n=24**) negatif olarak bulundu. Kontrol-PTK grubunda ise olguların %16,7'si (**n=43**) pozitif ve %83,3'ü (**n=214**) negatif olarak bulundu. Lenfovasküler invazyon açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**p=0,3577**).

Gruplar lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %3,8'i (**n=1**) pozitif ve %96,2'si (**n=25**) negatif olarak bulundu. Kontrol-PTK grubunda ise olguların %10,1'i (**n=26**) pozitif ve %89,9'u (**n=231**) negatif olarak bulundu. Lenf nodu tutulumu açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**p=0,4921**).

Gruplar ekstratiroidal yayılım açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %15,3'ü (**n=4**) pozitif ve %84,7'si (**n=22**) negatif olarak bulundu. Kontrol-PTK grubunda ise olguların %10,8'i (**n=28**) pozitif ve %89,2'si (**n=229**) negatif olarak bulundu. Ekstratiroidal yayılım açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**p=0,7159**).

Gruplar tümör odak sayısı açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %57,6'sı (**n=15**) tek ve %42,4'ü (**n=11**) multifokal olarak bulundu. Kontrol-PTK grubunda ise olguların %62,6'sı (**n=161**) tek ve %37,4'ü (**n=96**) multifokal olarak

bulundu. Tümör odak sayısı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,7763$).

Her iki grupta PTK prognostik parametreleri tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11. HT-PTK ve kontrol-PTK tümör parametreleri

	Kapsül İnvazyonu		LV invazyon		LN Tutulumu		Ekstratiroidal yayılım		Odak Sayısı		Ort. Tm. Çapı
	Poz	Neg	Poz	Neg	Var	Yok	Poz	Neg	Multi	Tek	mm±SD
HT-PTK	9	17	2	24	1	25	4	22	15	11	15±14,29
KONTROL-PTK	53	204	43	214	26	231	28	229	161	96	16,1±16,61

HT-PTK ve kontrol-PTK gruplarında PTK alt varyantlarına baktığımızda;

Her iki grup PTK klasik varyant görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %69,2'si ($n=18$), kontrol-PTK grubunda ise olguların %73,9'u ($n=190$) klasik varyant PTK olarak bulundu. Klasik alt varyant görülme sıklığı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,7762$).

Gruplar PTK folliküler varyant görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %19,2'si ($n=5$), kontrol-PTK grubunda ise olguların %20,2'si ($n=52$) folliküler varyant PTK olarak bulundu. Folliküler alt varyant görülme sıklığı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,9033$).

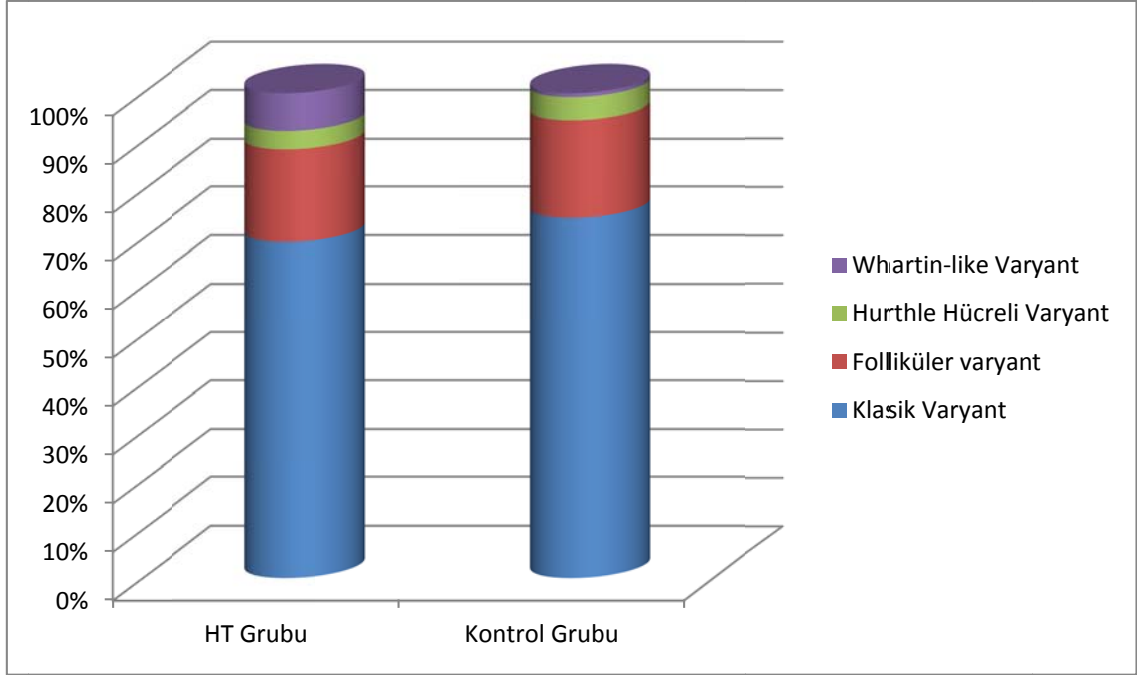
Gruplar PTK hürthle hücreli varyant görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %3,8'i ($n=1$), kontrol-PTK grubunda ise olguların %4,6'sı ($n=12$) hürthle hücreli varyant PTK olarak bulundu. Hürthle hücreli alt varyant görülme sıklığı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,8485$).

Gruplar PTK whartin-like varyant görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; HT-PTK grubunda olguların %7,6'sı ($n=2$), kontrol-PTK grubunda ise olguların %0,7'si ($n=2$) whartin-like varyant PTK olarak bulundu. Whartin-like alt varyant görülme sıklığı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0480$).

Her iki grupta PTK alt varyantları tablo 12 ve grafik 10'da gösterilmiştir.

Tablo 12. HT-PTK ve kontrol-PTK grubunda PTK alt varyant dağılımı

	KLASİK Sayı,(%)	FOLLİKÜLER Sayı,(%)	HURTHLE Sayı,(%)	WHARTİN Sayı,(%)	TALL Sayı,(%)	TOPLAM Sayı
HT-PTK	18 (%69,2)	5 (%19,2)	1 (%3,8)	2 (%7,6)	—	26
KONTROL-PTK	190(%73,9)	52 (%20,2)	12 (%4,6)	2 (%0,7)	1 (%0,3)	257
TOPLAM Sayı,(%)	208(%73,4)	57 (%20,1)	13 (%4,5)	4 (%1,4)	1 (%0,3)	283



Grafik 10. HT grubu ve kontrol grubunda PTK alt varyant dağılımları (%)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2005-Aralık 2013 dönemine ait, tiroid lobektomi, total ve subtotal tiroidektomiden oluşan toplam 1802 adet olgu içerisinde inceleme sonucu; 97 tane Hashimoto Tiroiditi (HT) saptanmıştır. Hashimoto tiroiditinin tüm olgular içerisinde ki prevalansı %5,3 olarak bulunmuştur.

Literatürde, Hashimoto tiroiditi prevalansı ile ilgili çeşitli varyasyonlarda dağılım gösteren (%3,8-30) farklı oranlar izlenmektedir. Mazokopakis E. ve ark. çalışmalarında HT prevalansını %30 olarak gözlemlemişlerdir. Ling Z.ve arkadaşları HT'nin yüksek görüldüğü bir bölgede yaptıkları retrospektif bir çalışmada 3 yıllık bir dönemde toplam 6109 hastada 653 (%10,6) HT olgusu saptarken, Misiakos E. ve ark. ait başka bir retrospektif çalışmada ise bu oran %3,8 olarak bulunmuştur. HT prevalansı olarak çalışmamıza en yakın sonuç Konturek A. ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada bulunmuştur. Bu çalışmada toplam 7545 olgu içerisinde 452 vaka (%6,0) HT tanısı almıştır (1,3,33-34).

Herşeyden önce HT prevalansında görülen bu farklı oranlar bir çok faktöre bağlı olabilir. Çalışmaların dizaynları, hastaların etnik yada coğrafi özellikleri ve maruz kaldıkları çevresel faktörler bu farklılığa neden olmuş olabilir. Yine HT tanısının, histopatolojik bulgulardan ziyade klinik ve laboratuvar bulgular göz önüne alınarak konması, farklı histopatolojik yorumlar ile beraber kontrol grubu olmayan ve sonuçların yüzde olarak bildirildiği farklı çalışmalar bu oranlardaki farklılığın altında yatan diğer nedenler olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda olgularımızın demografik verilerine baktığımızda, tüm hastalarımızın genel yaş ortalaması 50,5 ve popülasyonun %75,4 ü kadın, %24,6'sı ise erkek hasta olarak bulunmuştur. Hashimoto grubunun genel yaş ortalaması 45,4 ve popülasyonun %9,2'si erkek, %90,8'i kadın olarak gözlenirken, Hashimoto olmayan kontrol grubunun genel yaş ortalaması 50,8 ve popülasyonun % 25,5'i erkek, % 74,5'i kadın olarak bulunmuştur. Hashimoto grubunda kadınların yaş ortalaması 45,2 erkeklerin yaş ortalaması 47,6 olarak gözlenirken, kontrol grubunda kadınların yaş ortalaması 49,8 ve erkeklerin yaş ortalaması 53,7 olarak tespit edilmiştir.

Bu açıdan baktığımızda bizim çalışmamızda bulduğumuz genel yaş ortalamasının kontrol ve HT grubu ile karşılaştırılmasında yaş ortalamasının HT grubunda daha düşük olarak görüldüğü tespit edilmiş ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (**p=0,0002**). Erkek hastaların yaş ortalaması iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (**p= 0,1977**). Yine kadınların yaş ortalaması iki grup arasında karşılaştırıldığında Hashimoto tiroiditli olgularda kadın popülasyonun yaşının daha düşük olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (**p=0,0025**). Hashimoto ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında Hashimoto tiroiditinin daha çok kadın hastalarda görüldüğü tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,0005**).

Kontrol grubu da olan literatür çalışmalarında, HT tanısı almış olguların HT olmayan grup ile yapılan karşılaştırılmasında, demografik verilerin genelde benzer dağılımlar gösterdiği izlenmiştir. Repplinger D. ve ark. yaptıkları çalışmada, HT grubunda ortalama yaşı 46, erkek popülasyonu %10; kontrol grubunda ise ortalama yaşı 49 ve erkek popülasyonu %26 olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise HT grubunun yaş ortalaması 44,4 ve erkek popülasyonu %8,5; kontrol grubunu yaş ortalaması 46,3 ve erkek popülasyonu %27,1 olarak gözlenmiştir. Bu durumda Hashimoto tiroiditli olguların genel popülasyona oranla daha çok kadınlarda ve genç yaşlarda görüldüğünü söyleyebiliriz (3,35).

Bu yönüyle bizim çalışmamızdaki demografik verilerin analizi genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

HT ve kontrol grubundaki tiroid kanseri olgularına baktığımızda; HT grubunda 97 adet olgu içerisinde 9'u mikrokarsinom olmak üzere 26 adet papiller tiroid karsinomu, 1 tanesi yaygın invaziv olmak üzere 3 adet folliküler karsinom ve 2 adet diffüz büyük B hücreli lenfoma tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise toplam 1705 olgu içerisinde 257 adet papiller tiroid karsinomu, 37 adet folliküler karsinom, 6 adet anaplastik karsinom, 5 adet medüller karsinom ve 7 adet diğer tiroid karsinomlarından bulunmuştur.

Her iki grup içinde görülen malignitelerin yüzdesel oranlarına baktığımızda; HT grubunda papiller tiroid karsinomu %26,8, folliküler karsinom %9,6 ve lenfoma %6,4,

kontrol grubunda ise papiller tiroid karsinomu %15,0, folliküler karsinom %11,8 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda lenfoma tespit edilmemiştir.

İki grupta da en sık görülen tiroid kanseri olan PTK oranları birbiri ile karşılaştırıldığında Hashimoto tiroiditli hastalarda Hashimoto tiroiditi olmayan kontrol grubuna oranla PTK'nın 1,77 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiş ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (**p=0,0032**).

Yine iki grup folliküler karsinom görülme oranları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (**p=0,8059**).

Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri birlikteliğini konu alan ilk makale 1955 yılında yayınlanmıştır. Dailey ve ark. tarafından dökümente edilen bu makalede 35 vaka içerisinde HT-TK beraberliği %17,7 olarak bulunmuştur (7). Bundan sonra yine aynı beraberliği konu edinen farklı zaman ve bölgelerde yapılmış birçok makale yayınlanmıştır. Makalelerin tama yakınında Hashimoto tiroiditi ile anlamlı en sık birliktelik gösteren tiroid kanseri; papiller tiroid karsinomudur.

Her ne kadar çalışmamızda HT-TK birlikteliğinde folliküler karsinom tespit etmiş olsakta, kontrol grubuyla yaptığımız karşılaştırmada bu açıdan hem yüzdesel bazda hem istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemeyişimiz bu durumun muhtemel rastlantısal bir beraberlik olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle HT-TK birlikteliğinden ziyade HT-PTK birlikteliğinin tartışılmasının daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

Ancak HT-PTK birlikteliğine dair de literatürde yine tam bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda PTK'nın Hashimoto tiroiditli hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılırken, bazı çalışmalarda HT-PTK birlikteliğine dair anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Literatürde HT ile PTK arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar ile birlikte (3,7,29,34,36-46), herhangi bir korelasyon saptanmayan negatif sonuçlu çalışmalar da vardır (1,32,35).

Pozitif sonuçlu çalışmalardan; Bradly D. ve ark. inceledikleri parsiyel ve total 678 tiroidektomi spesmeninde, genel popülasyonda PTK prevalansını %12 olarak bulurken HT grubu içerisinde PTK prevalansını %28 (74 olguda 21) olarak tespit

etmişlerdir. Buna göre PTK'nın HT grubunda kontrol grubuna kıyasla 2,86 kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir ($p < 0,001$) (36).

Cipolla C. ve ark. HT'nin PTK olgularında guatrli olgulara göre daha fazla görüldüğünü raporlamışlardır ($p=0,02$). Yine PTK olgularının HT grubunda HT olmayan gruba kıyasla 1,8 kat daha fazla görüldüğünü gözlemlemişlerdir ($p=0,003$). Bu çalışmada 47 olgudan oluşan bir grupta PTK prevalansı %27,6 olarak bulunmuştur (37).

Larson SD. ve ark. inceledikleri 812 tiroidektomi spesmeni içerisinde HT'li grupta HT olmayan kontrol grubuna kıyasla PTK'nın 1,73 kat daha sık görüldüğünü ($p=0,002$) rapor etmişlerdir (38).

2007 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada Kurukahvecioğlu O. ve ark. inceledikleri 922 tiroidektomi spesmeninde, PTK ve HT arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyonun olduğunu rapor etmişlerdir. Yine bu çalışmada PTK'nın HT grubunda kontrol grubuna kıyasla 1,78 kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir (39).

Konturek A. ve ark. HT grubu içerisinde PTK prevalansını %23,5 (452 olguda 106) olarak bulurken, kontrol grubu içerisinde PTK prevalansını %7,5 (7093 olguda 530) olarak tespit etmişlerdir ($p < 0,001$). Bu çalışmaya göre PTK'nın HT grubunda kontrol grubuna kıyasla 3 kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (34).

Zhang L. ve ark. PTK prevalansını HT grubu içerisinde %58,3 (653 olguda 381), kontrol grubunda ise %44,3 (5456 olguda 2416) olarak tespit etmiş ve HT-PTK arasında pozitif bir korelasyon varlığını rapor etmişlerdir ($p < 0,005$) (3).

Singh B. ve ark. tarafından yapılan ve 1985-1996 yıllarını kapsayan bir çalışmada 388 PTK olgusu içerisinde 57 HT (%15) olgusu rapor edilmiştir (40).

Negatif sonuçlu çalışmalardan; Yunanistan'da yapılan ve 2005-2009 yıllarını kapsayan bir çalışmada Mazokopakis E. ve ark. 140 olgu içerisinde HT-PTK beraberliğini %8,6 olarak rapor etmişlerdir (1).

Repplinger D. ve ark. 1994-2007 yılları arasını kapsayan ve toplam 1198 tiroidektomi olgusundan (217 HT, 293 PTK) oluşan serilerinde PTK görülme oranını HT grubunda %29, kontrol grubunda da %23 olarak ($p=0,051$) olarak rapor etmişlerdir (35).

HT-PTK birlikteliğinin literatürde bu denli farklılık göstermesi bir çok sebebe bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Çalışmaların dizaynları, çalışmaların yapıldığı bölgelerdeki hastaların etnik yada coğrafik özellikleri ve yine maruz kaldıkları çevresel faktörler, hastaneye müracaattaki veya biyopsi aldırma oranlarındaki farklılıklar bu farklı sonuçların altında yatan temel faktörler olarak gösterilebilir.

Yapılan çalışmaların bazılarında kontrol grubunun olmaması ve HT grubundaki olguların, klinik, radyolojik, laboratuvar veya histopatolojik olarak farklı şekillerde tanı konmuş hastalardan oluşması da sayılabilecek diğer faktörlerdendir.

Esasen bu konuda yapılmış olan retrospektif çalışmaların büyük bir kısmı, yeterli histopatolojik inceleme yapılmaksızın, klinik olarak arşiv bilgilerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş cerrahi serilerden meydana gelmektedir. Bu durum, HT-PTK birlikteliğine dair şüpheli çok yüksek pozitif veya yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına sebep olarak gösterilebilir.

Özellikle histopatolojik olarak HT tanısının, gerekli diğer histopatolojik kriterlerden (diffüz lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, oksifilik hücre değişimi veya parankimal fibrozis gibi...) ziyade sadece parankimde izlenen fokal lenfositik grupların yada tümöre reaksiyon olarak gelişen peritümöral lenfositlerin göz önüne alınarak konmuş olma ihtimali de çok yüksek pozitif sonuçların ortaya çıkmasına neden olarak gösterilebilir.

Bu yönüyle bizim çalışmamıza baktığımızda özellikle HT tanısı konulurken şüpheli yüksek pozitif sonuçlar ortaya çıkarabilecek bu tür histopatolojik tuzakların göz önüne alınarak tanıların yeniden revize edilmiş olması, çalışmamızın bu açıdan daha doğru sonuçları ortaya çıkardığı kanaatindeyiz.

Hashimoto tiroiditli olgularda papiller tiroid kanserinin normal popülasyona göre daha sık görülmesinin muhtemel nedenleri üzerine de literatürde yapılmış yine birçok çalışma vardır. Örneğin Wirtschafter ve ark. PTK'da görülen RET/PTC1 ve RET/PTC3 onkojenlerini Hashimoto tiroiditli hastalarda da eksprese edildiğini raporlamışlardır (47).

HT-PTK birlikteliğinin muhtemel nedenine dair bir başka hipotezde p63 ekspresyonudur. Unger ve ark. yaptıkları bir çalışmada bir tümör supresör gen proteini olan p63'ün HT ve PTK olgularında yüksek oranda (%81) eksprese edildiğini ve bu

belirtecin normal tiroid dokusunda veya diğer tiroid kanserlerinde eksprese edilmediğini rapor etmişlerdir (48).

Yine Arif S. ve ark. yaptıkları çalışmada, bu iki çalışma ile uyumlu olarak, Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinomunun benzer morfolojik, immunolojik ve immunhistokimyasal özellikleri olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada HT'de görülen morfolojik özelliklerin erken dönem PTK'nın morfolojik özellikleri ile çok yakın benzerlik gösterdiği vurgulanmıştır (49).

Eş zamanlı bakılan tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin HT'li olgularda oluşan hipotiroidiye sekonder olarak yüksek bulunması ve bunun da tiroid follikül epitelinde hiperplastik yada neoplastik değişimler oluşturarak PTK gelişimine zemin hazırlayacağı tezini savunan çalışmalar da vardır (50,51).

Yine birçok organ sisteminde kronik inflamasyonun, inflamatuvar sitokinler aracılığı ile oksidatif DNA hasarı oluşturarak hücrelerde malign transformasyon meydana getirdiği bilinmektedir (52). Burdan yola çıkarak, tiroiditlerde oluşan kronik inflamasyona sekonder, follikül epitelinde, PTK hücrelerinin histomorfolojik özelliklerine benzer şekilde nükleer atipi olduğu ve bunun da PTK gelişim sürecinde displastik bir lezyon olarak değerlendirilebileceği vurgulanmaktadır (53).

Chui MH. ve ark. yaptıkları çalışmada, kronik lenfositik tiroidit zemininde oluşan follikül epiteli değişimlerini immunhistokimyasal bulgular eşliğinde histomorfolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kronik inflamasyona sekonder gelişen bu epitelyal değişimler “folliküler epitelyal displazi(FED)” şeklinde tanımlanmış ve bu lezyonun, PTK gelişiminde premalign bir lezyon olarak kabul edilebileceği tezi savunulmuştur (53).

Bizim çalışmamızda, her ne kadar moleküler, immunhistokimyasal yada hormonal verilerimiz yoksa da, yaptığımız histomorfolojik incelemelerimizde, HT'li olgularda tiroid parankimasındaki lenfositik infiltrasyona sekonder olarak değişim gösteren hiperplastik tiroid follikül epitelinin, PTK'daki neoplastik hücrelerin nükleer özellikleri ile çok yakın benzerlik gösterdiğini gözlemledik.

Bu durum, literatür bilgileri ile de uyumlu olarak, HT'nin PTK gelişim sürecinde bir ön aşama gibi, tiroid epitelinde displastik değişim meydana getirdiği ve bu yüzden

de HT'li olgularda normal popülasyona kıyasla PTK'nın daha sık geliştiği veya PTK'nın HT'nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıktığı sonucunu düşündürmüştür.

Bir diğer konu HT'li olgularda görülen PTK'ların HT olamayan gruptaki PTK olguları ile demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve tümöre ait prognostik parametreler (tümör çapı, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, ekstratiroidal yayılım ve tümör odak sayısı) açısından karşılaştırılmasıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinomların kontrol grubunda görülenlere oranla daha az agresif seyir gösterdikleri, daha küçük tümör hacmine sahip oldukları, lenf nodu tutulumunun daha az olduğu ve sonuçta daha iyi prognoza sahip oldukları vurgulanmıştır. Yine HT-PTK grubundaki papiller karsinomların kontrol grubuna kıyasla daha çok kadınlarda ve daha genç yaşta görüldüğü de rapor edilen diğer bulgulardandır (2,3,54-56).

Dongbin A ve ark. çalışmalarında Hashimoto tiroiditi ile beraber görülen PTK olgularında Hashimoto tiroiditi olamayan PTK olgularına kıyasla daha genç yaş (sırasıyla $42,8 \pm 12,7$ (yıl); $48,3 \pm 14,4$ (yıl) ve $p=0,008$), daha fazla kadın hakimiyeti (sırasıyla 1:18; 1:4 ve $p=0,009$), daha küçük tümör hacmi (sırasıyla $1,6 \pm 1,0$ cm; $1,8 \pm 1,5$ cm ve $p=0,368$) ve daha az lenf nodu tutulumu (sırasıyla %12,2; %21,3 ve $p=0,056$) olduğu sonucuna ulaşmışlardır (2).

Benzer bir çalışma da Zhang L. ve ark. tarafından yapılmış olup bu çalışmada da Hashimoto tiroiditi dışında görülen PTK olgularına kıyasla Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen PTK vakalarında yaşın daha genç olduğu (sırasıyla $42,6 \pm 12,04$ (yıl); $44,1 \pm 11,95$ (yıl) ve $p=0,023$), olguların daha çok kadın hastalardan oluştuğu (sırasıyla %97,7; %72,0 ve $p=0,001$), ve daha küçük tümör hacmine sahip oldukları (sırasıyla $1,21 \pm 0,90$ cm; $1,45 \pm 0,84$ cm ve $p=0,001$) rapor edilmiştir (3).

Kyung WK. ve ark. Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen PTK olgularında kontrol grubuna kıyasla daha fazla kadın hakimiyetini (sırasıyla %95,7; %73,0 ve $p<0,05$), daha düşük tümör hacmini (sırasıyla $1,08 \pm 0,72$ cm; $1,24 \pm 0,96$ cm ve $p<0,005$), tümörün daha çok multifokal olarak görüldüğünü (sırasıyla %44; %36 ve $p<0,005$), ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu tutulumu açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını bildirmişlerdir (54).

Kashima ve ark. kronik tiroidit zemininde gelişen PTK olgularını 10 yıl süreyle takip etmişler ve bu grupta kansere bağlı mortaliteyi %0,7; 10 yıllık süreçte relaps izlenmeyen olguların oranını %95 olarak, kontrol grubunda ise mortaliteyi %5; ve yine aynı sürede relaps izlenmeyen olguların oranını da %85 olarak rapor etmişlerdir (55).

Ortaya çıkan tüm bu çalışmalarda, Hashimoto tiroiditi ya da kronik lenfositik tiroidit, PTK olgularında kötü prognozdan koruyucu bir faktör olarak vurgulanmaktadır. Bunun sebebine dair de, özellikle Hashimoto tiroiditi ya da kronik lenfositik tiroidit zemininde oluşan ve tiroid parankiminde destrüksiyon meydana getiren immün cevabın, aynı yolla tümöral hücreleri de destrükte ettiği, bu sebeple de tümör yayılımını kısmen engellediği ve sonuçta tümörün daha az agresif seyir gösterdiği, savunulan tezler arasındadır (57).

Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen PTK olgularını kontrol grubu ile yaptığımız karşılaştırmada, HT-PTK olgularının daha genç yaşta olduğu, daha çok kadınlarda görüldüğü, tümör odağının daha multifokal olduğu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulum oranlarının daha düşük olduğu sonucunu gözlemledik. Bununla birlikte kapsül invazyonu ve ekstratiroidal yayılım oranlarının da, HT-PTK grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla görüldüğünü tespit ettik.

Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edememiş olsak ta, özellikle yüzdese bazdaki sonuçlarımızla, kapsül invazyonu ve ekstratiroidal yayılım haricindeki diğer bulgularımızın, genel literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda incelediğimiz diğer bir konu da HT-PTK grubu ve kontrol grubunda PTK alt varyant oranlarının karşılaştırılması olmuştur. Burada istatistiksel olarak anlamlı fark sadece whartin-like alt varyant PTK olgularında gözlenmiştir. Diğer alt varyantlarda anlamlı farklılık izlenmemiştir. Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösteren toplam 26 PTK içerisinde 2 adet (%7,6), kontrol grubunda ise toplam 257 PTK içerisinde yine 2 adet(%0,7) whartin-like alt varyant PTK olgusu tespit edilmiş ve bu varyantın Hashimoto tiroidit ile birliktelik gösteren PTK olgularında daha sık görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,048**).

Alt varyant dağılımları ile ilgili, yeterli literatür çalışmasına ulaşamadık. Ancak biz bu konuda; Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen PTK olgularında, tümörün

Hashimoto tiroiditi zeminindeki lenfosit infiltrasyonunu kuşatarak Whartin tümörüne benzer bir morfolojik görünüm oluşturduğu ve bu nedenle de bu alt varyantın Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösteren PTK olgularında daha sık izlendiğini düşünmekteyiz.

Literatürde Hashimoto tiroiditi ile birlikte adı sıkça geçen başka bir hastalık ta primer tiroid lenfoması (PTL)'dir. PTL tiroidde nadir görülür ve tüm tiroid malignitelerinin %1-5'ini, tüm lenfomaların %1-2,5'ünü oluşturur (8,58). Daha çok orta ve ileri yaştaki kadın hastalarda görülen PTL, klinikte hızlı büyüyen boyun kitlesi şeklinde prezente olur (9,59,60). Normalde tiroid glandında doğal lenfoid doku bulunmaz. Tiroid içerisinde lenfoid doku kronik inflamasyon oluşturan otoimmün tiroiditlerde ve özellikle de Hashimoto tiroiditi zemininde görülür (8,61,62). İşte PTL'nin uzun süren bu kronik inflamasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir (9). Literatürde PTL tanısı alan olguların yaklaşık %90'nının geçmişinde Hashimoto tiroiditi tanısı olduğu bildirilmiştir (59).

PTL olgularının çok büyük bir kısmını B hücreli lenfomalar oluşturur (63). Tiroidin T hücreli lenfomaları çok nadirdir ve şimdiye kadar literatürde bildirilen T hücreli tiroid lenfoması sayısı yirminin altındadır (30,64,65). B hücreli lenfomalar içerisinde ise en sık görülen iki lenfoma türü Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan gelişen iyi prognozlu MALT lenfomadır. Bunun dışında nadir olarak; folliküler lenfoma, Hodgkin lenfoma, küçük lenfositik lenfoma (SLL) ve Burkitt lenfoma, tiroid lenfomaları olarak bildirilen diğer lenfoma türleridir (8). DBBHL olgularının bir kısmının primer görüldüğü, bir kısmının ise MALT lenfomanın transformasyonu sonucu geliştiği rapor edilmiştir (8,59).

Thieblemont C ve ark. yaptıkları çalışmada 26 tiroid lenfomasını retrospektif olarak analiz etmişler ve ortalama yaşı 59, olguların çoğunluğunun da kadın hastalardan oluştuğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada 6 farklı lenfoma türü belirtilmiş olup; 26 olgu içerisinde 13'ü (%50) DBBHL, 6'sı (%23) MALT lenfoma, 3'ü (%12) folliküler lenfoma, 2'si (%7) Hodgkin lenfoma, 1'i (%4) küçük lenfositik lenfoma (KLL) ve 1'i (%4) de Burkitt lenfoma olarak tespit edilmiştir. DBBHL olgularının 5 tanesini MALT lenfomanın transformasyonu sonucu geliştiğini belirtilmiştir. Yine bu çalışmada 26

olgunun 11'nin, MALT lenfoma tanısı alan olguların ise tümünün geçmişinde Hashimoto tiroiditi tanısı olduğu rapor edilmiştir (8).

Başka bir çalışmada Watanabe N. ve ark. 1990 ve 2004 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada 24 553 HT olgusu içerisinde 171 PTL tespit etmişlerdir. Ortalama yaşın 67 ve erkek/kadın oranınının $\frac{1}{4}$ olarak bildirildiği bu çalışmada, 74 tane (%43) DBBHL, 13 tane (%8) MALT lenfoma ile beraber DBBHL, 80 tane (%47) MALT lenfoma, 2 tane folliküler lenfoma, 1 tane periferel T hücreli lenfoma ve 1 tane de plazmasitoma tespit edilmiştir. Toplam 171 PTL olgusu içerisinde 154 (%90) olgunun Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösterdiği raporlanmıştır (9).

Bizim çalışmamızda 97 HT olgusu içerisinde 2 adet primer tiroid lenfoması saptanmıştır. Olguların her ikisi de kadın hasta olup, yaşları 52 ve 63, ortalama 57,5'tir. Her iki hasta da diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı almış olup ikisi de Hashimoto tiroiditi zemininde gelişmiştir.

Primer tiroid lenfomaları ile ilgili literatür çalışmalarının bir kısmı prevalans çalışmasıdır. Bir kısmında ise PTL prevalansı ile birlikte olguların moleküler düzeyde Hashimoto tiroiditi ile olan bağlantısı, prognozu, tedavisi ve tedavi sonrası takibi incelenmiştir. Bu açıdan bakılırsa bizim çalışmamız sadece retrospektif bir prevalans çalışmasıdır. Bununla birlikte, her ne kadar olgu sayımız az ise de, tespit edilen iki olgunun yaş ortalamasının 57,5 olması, iki olgunun da kadın olması, ikisinin de diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı almış olması ve ikisinin de HT zemininde gelişmiş olması, çalışmamızın bu açıdan genel literatür bilgileriyle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışmaya Ocak 2005-Aralık 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında, tiroid lobektomi, total ve subtotal tiroidektomi rezeksiyonu yapılmış toplam 1802 olgu dahil edilmiştir.

- Olguların yaşları 11 ile 92 arasında değişmekte olup genel yaş ortalaması 50,5(yıl) olarak belirlenmiştir.

- Olguların 444'ünü erkek popülasyonun ve 1358'ini kadın popülasyonun oluşturduğu tespit edilmiştir.

- Bütün olguların içerisinde Hashimoto tiroiditinin prevalansı %5,3 (n=97) olarak tespit edilmiş olup bu değer literatür ile karşılaştırıldığında kısmen uyumlu bulunmuştur. Hashimoto grubu dışındaki tüm olgular (n=1705) kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

- Hashimoto tiroiditli olguların 9'u (%9,2) erkek, 88'i (%90,8) kadın olarak belirlenmiş olup erkeklerin yaş ortalaması 47,6(yıl) ve kadınların yaş ortalaması 45,2(yıl) olarak tespit edilmiştir.

- Hashimoto tiroiditi tanısı almış olan olguların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve Hashimoto tiroiditinin daha genç yaşta ve daha çok kadınlarda görüldüğü belirlenmiştir. Bu açıdan bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

- Hashimoto tiroiditi tanısı almış olgularda tiroid kanserleri incelenmiş ve 26 adet (%26,8) papiller tiroid karsinomu, 3 adet (%3) folliküler karsinom ve 2 (%2) adet primer tiroid lenfoması (ikisi de diffüz büyük B hücreli lenfoma) tespit edilmiştir.

- Kontrol grubunda ise 257 adet (%15) papiller karsinom, 37 adet (%2,1) folliküler karsinom belirlenmiş olup kontrol grubunda primer tiroid lenfoması izlenmemiştir.

- Her iki grupta görülen tiroid karsinomları birbirleri ile karşılaştırıldığında; papiller tiroid karsinomunun Hashimoto tiroiditli olgularda 1,77 kat daha fazla görüldüğü belirlenmiş ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur. Bu sonucun literatür ile büyük oranda uyumlu olduğu görülmüştür.

- Folliküler karsinom oranları açısından, Hashimoto grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

- Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinom olgularının 3'ü (%11,5) erkek ve 23'ü (%88,5) kadın olarak izlenirken, erkeklerin yaş ortalaması 43,0(yıl) ve kadınların yaş ortalaması 43,5(yıl) olarak bulunmuştur.

- Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinomların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, kontrol grubu papiller karsinomlar ile karşılaştırılmış ve yüzdesel bazdaki sonuçlarla Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinomların daha genç yaşta ve daha çok kadınlarda görüldüğü tespit edilmişse de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu bulguların literatür ile kısmen uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

- Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinoma ait tümör prognostik parametreleri (kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, ekstratiroidal yayılım, tümör odak sayısı ve tümör çapı) kontrol grubu papiller karsinomlar ile karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

- Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen papiller karsinomların alt varyantları kontrol grubu papiller karsinomların alt varyantları ile karşılaştırılmış ve whartin-like alt varyant papiller karsinomun, Hashimoto tiroiditine eşlik eden papiller karsinomlarda daha sık görüldüğü izlenmiş ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur.

- İncelenen dönem içerisinde iki adet primer tiroid lenfoması tespit edilmiş ve olguların Hashimoto tiroiditi zemininde geliştiği belirlenmiştir. Olgular, yaşları 52(yıl) ve 63(yıl) (ortalama 57,5yıl) olan kadın hastalar olup iki olgu da diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almıştır. Bu konuda her ne kadar olgu sayımız az ise de, lenfoma türü ve hastaların demografik özellikleri (yaş,cinsiyet) açısından bulgularımızın literatür bilgileri ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri birlikteliği, bu konuda yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, halen tartışılmaktadır. Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olgularında özellikle papiller tiroid karsinomunun anlamlı bir şekilde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu konuda yazılan makaleler incelendiğinde, çalışmaların dizaynlarının, seçilen olguların etnik ve coğrafik özelliklerinin ve yine maruz kaldıkları çevresel faktörlerin, ortaya çıkan farklı sonuçların altında yatan temel etmenler olduğu

düşünülebilir. Ancak özellikle bazı çalışmaların yeterli histopatolojik incelemeye yer vermeden, sadece arşiv bilgilerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş cerrahi serilerden meydana gelmesi göz önüne alındığında, bu konuda şüpheli yüksek pozitif veya yanlış negatif sonuçların ortaya çıkması ihtimalinin kaçınılmaz olduğu düşünülmektedir.

Bu nedenle daha objektif ve doğru sonuçların elde edilebilmesi için, sadece klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesinin yeterli olmayacağı, eş zamanlı olarak yeterli histopatolojik incelemenin de yapıldığı daha geniş retrospektif çalışmalara gereksinim duyulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Mazokopakis EE, Anastasios AT, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones*. 2010; 9(4): 312-317
- 2- Dongbin A, Heo SJ, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncologica*. 2011; 50: 1228-1234
- 3- Zhang L, Ji Q, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer*. 2012; 12: 610
- 4- Jung KW, Park S, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. *Cancer Res Treat*. 2012; 44: 11-24
- 5- Siegel R, Naishadham D, et al. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62: 10-29
- 6- Lun Y, Wu X, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013; 148(3): 396-402
- 7- Dailey ME, Lindsay S, et al. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of thyroid gland. *AMA Arch Surg*. 1955; 70: 291-297
- 8- Thieblemont C, Mayer A, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87: 105-111
- 9- Watanabe N, Noh JY, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24 553 patients with Hashimoto's disease. *British Journal of Haematology*. 2011; 153: 236-243
- 10- Sadler TW. *Langman's Medikal Embriyoloji*. Çeviri: Başaklar AC. *Langman Medikal Embriyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 375-376
- 11- Erdem H. Tiroid papiller karsinomlarında E-cadherin, VEGF, Cox-2 ekspresyonunun prognostik parametrelerle ilişkisi. Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim dalı, Uzmanlık tezi, Erzurum, 2008
- 12- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 1997: 442-444

- 13- Family practice notebook. Endocrinology Book, Examination Chapter, Thyroid Anatomy. <http://www.fpnotebook.com/endo/exam/thyrdantmy.htm> (15:40, 19.03.2014)
- 14- Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external laryngeal nerves.Clark OH,Duh QY(eds.) Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia.1997: 8-14.
- 15- Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi, üçüncü baskı. Ankara: ODTÜ Yayıncılık. 2004: 314-316
- 16- Jungueira LC, Carneiro JK, et al. Basic Histology,İstanbul:Barış Kitabevi,1993: 481-486
- 17- Baloch ZW, Livolsi VA. The thyroid gland.In Silverberg SG, Delellis RS, et al.(eds). Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2006: 2119-2141
- 18- Baloch ZW, Livolsi VA. Mills SE.(ed.) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th. ed. Lippincot Williams&Wilkins. 2010: 493-527
- 19- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed.New York: Mosby Edinburg, 2004: 515-594
- 20- Çakır SD, Hashimoto tiroiditinin tiroid karsinomu gelişmesi üzerine etkisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2011
- 21- Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In Braverman LE, Utiger RD (eds).Werner and Ingbar's The Thyroid, 9th ed. Philadelphia, JB Lippincott 2005: 701-710.
- 22- Mizukami Y, Michigishi T, Kawato, et al. Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlations in 601 cases. Human Pathology 1982; 23: 980-988
- 23- DeLellis RA, Lloyd RV, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology&Genetics, Tumours of Endocrin Organs. Lyon. IARC press, 2004: 49-122

- 24- Sun C, Li Q, et al. Treatment and prognosis of anaplastic throid carcinoma: Experience from a single institution in China. Plos One.2013; v. 8(11)
- 25- İoana Z, İoana G, et al. Some clinical aspects in chronic autoimmune thyroiditis associated with thyroid differentiated cancer. A journal of Clinical Medicine 2012; Volume 7,No 4; 277-283
- 26- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic pathology. Çeviri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. Robbins Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2013: 730-735
- 27- Campos LA, Picado SM, et al. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. Braz J Otorhinolaryngol. 2012; 78(6): 77-80
- 28- Jankovic B, Lee KT, et al. Hashimoto's thyroiditis and papillar thyroid carcinoma: is there a correlation? J clin endocrinol metab. 2013; 98(2): 474-482
- 29- Okayasu I, Fujiwara M, et al. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. Cancer. 1995; 76: 2312-2318
- 30- Kim SK, Song KH, et al. Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2009; 19(2): 137-141
- 31- Rago T, Di Coscio G, et al. Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67: 363-369
- 32- Anil C, Göksel S, et al. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. Thyroid. 2010; 20(6): 601-606
- 33- Misiakos EP, Liakakos T, et all. Total thyroidectomy for the treatment of thyroid diseases in an endemic area. South Medical Journal 2006; 99: 1224-1229
- 34- Konturek A, Barczynski M, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis. Langenbecks Arch. Sur. 2013; 398: 389-394

- 35- Repplinger D, Bargren A, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *Journal of Surgical Research* 2008; 150: 49-52
- 36- Bradly D, Reddy V, et al. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery*. 2009; 146: 1099-1104
- 37- Cipolla C, Sandonato L, et al. Hashimoto's thyroiditis coexistent with papillary carcinoma. *Am Surg*. 2005; 71: 874-878
- 38- Larson SD, Jackson L, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of the P13K/AKT pathway. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 764-775
- 39- Kurukahvecioglu O, Taneri F, et al. Total thyroidectomy for treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv. Ther.* 2007; 24: 510-516
- 40- Singh B, Shaha AR, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact of presentation, management and outcome. *Surgery*. 1999; 126: 1070-1077
- 41- Kebebew E, Treseler PA, et al. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*. 2001; 25(5): 632-637
- 42- Hirabayashi RN, Lindsay S, et al. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet*. 1965; 121:243-252
- 43- Ott RA, McCall AR, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg*. 1987; 53: 442-445
- 44- Siriweera EH, Ratnatung NV. Profile of Hashimoto's thyroiditis in Sri Lankans: is there an increased risk of ancillary pathologies in Hashimoto's thyroiditis. *J Thyroid Res*. 2010: 1-5
- 45- Consorti F, Loponte M, et al. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur Surg Res*. 2010; 45: 333-337

- 46- Büyükaşık O, Hasdemir AO, et al. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach. *Endokrynol Pol.* 2011; 62: 303-308
- 47- Wirtschafter A, Schmidt R, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope.* 1997; 107: 95-100
- 48- Unger P, Ewart M, et al. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's throiditis: a pathological link? *Hum Pathol.* 2004; 35: 465-473
- 49- Arif S, Blanes A, et al. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2002; 41: 357-362
- 50- Haymart MR, Repplinger DJ, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risk of differantiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 809-814
- 51- Hovens GC, Stokkel MP, et al. Associations of serum thyrotropin concertration with recurrence death in differantiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2610-2615
- 52- Coussens LM, Werb Z, et al. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420(6917): 860-867
- 53- Chui MH, Cassol CA, et al. Follicular epithelial dysplasia of the thyroid: morphological and immunohistochemical characterization of a putative preneoplastic lesion to papillary thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis. *Virchows Arch.* 2013; 462: 557-563
- 54- Kyung WK, Park YJ, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head&Neck.* 2011; 33: 691-695
- 55- Kashima K, Yokoyoma S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1998; 8: 197-202

- 56-** Loh KC, Greenspan FS, et al. Influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2): 458-463
- 57-** Giordano C, Stassi G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997; 275: 960-963
- 58-** Freeman C, Berg J, Culter S Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. Pathologic Project 1982 National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for a clinical usage. *Cancer* 1977; 49: 2112-2135
- 59-** Derringer G.A, Thompson LD, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *American Journal of Surgical Pathology.* 2000; 24: 623-639
- 60-** Zinzani P.L, Magagnoli M. et al. Non-gastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *Journal of Clinical Oncology.* 1999; 17: 1254
- 61-** Kato I, Tajima K, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Japanese Journal of Cancer Research.* 1985; 76: 1085-1090
- 62-** Holm L.E, Blomgren H, et al. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *New England Journal of Medicine.* 1985; 312: 601-604
- 63-** Singer JA. Primary lymphoma of the thyroid gland. *Am Surg.* 1998; 64: 334-337
- 64-** Motoi N, Ozawa Y, et al. Malignant T-cell lymphoma of the thyroid gland associated with Hashimoto's thyroiditis. *Pathology Int.* 2005; 55: 425-430
- 65-** Koida S, Tsukasaki K, et al. Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland with chemokine receptors of Th1 phenotype complicating autoimmune thyroiditis. *Haematologica.* 2007; 92: e37-40

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ERZURUM

HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE TİROİD KANSERİ BİRLİKTELİĞİNİN
RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf CAN

Dekanlık makamının 08.05.2014 Tarih ve 2110 sayılı yazıları ile gönderilen Tıbbi Patoloji anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Yusuf CAN'a ait "Hashimoto Tiroiditi ile Tiroid Kanseri Birlikteliğinin Retrospektif Araştırılması" isimli tez tarafımızdan incelendi.

Amaç, genel bilgiler, materyal ve metot, bulgular ve tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, doyurucu ve güncel literatür kullanımı ile bu tezin uzmanlık tezi için yeterli olabileceği kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 17.11.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.05.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 14.05.2014

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Betül GÜNDOĞDU

Jüri : Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Jüri : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri : Doç.Dr.Sare ŞİPAL

Jüri : Yrd.Doç.Dr. Elif DEMİRCİ

Jüri : Yrd.Doç.Dr. Betül GÜNDOĞDU

Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

ERZURUM