



**T.C.**  
**VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İYİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA**  
**RADİOAKTİF İYOT ABLASYON TEDAVİSİNİN**  
**OVARYAN REZERVE ETKİSİ**

**Dr. Ali Fuat Gürbüz**

**UZMANLIK TEZİ**

**VAN**  
**2020**

**T.C.**  
**VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İYİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA**  
**RADİOAKTİF İYOT ABLASYON TEDAVİSİNİN**  
**OVARYAN REZERVE ETKİSİ**

**Dr. Ali Fuat Gürbüz**

**Tez Danışmanı**

**Dr. Öğr. Üyesi Murat Alay**

**UZMANLIK TEZİ**

**VAN**

**2020**

Bu çalışma VAN YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **TTU-2019-8096**

No'lu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : Ali Fuat Gürözü UZMANLIK DALI : İS. HASTALIKLARI

TEZİN ADI : İmi Diferansiyel Tiroid Kanselli Hastalarda  
Radioaktif Iyot Ablasyon Tedavilerinin Ovaklan Rezerve

- 1- Sayfa Sayısı ETKİLİ : (.....54.....)  
2- Tablo Sayısı : (.....9.....)  
3- Şekil Sayısı : (.....10.....)  
4- İstatistik Sayısı : (.....20.....)  
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : (.....83 BAŞARILI.....)  
6- Yazı Tertibi : (.....TİMES NEW KOLAN.....)  
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : (.....BAŞARILI.....)  
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : (.....BAŞARILI.....)  
9- Orjinal Olup Olmadığı : (.....ORJINAL.....)

SONUÇ : (.....başarılı.....)

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi ALAY  
Y.Y.C. Tip Fakültesi  
İç Hastalıkları - Endokrin Hastalıkları Uzmanı  
Dip. No: 81100000000000000000

Y.Y.C. Tip Fakültesi - İç Hastalıkları Uzmanı  
Prof. Üye ESEN  
İç Hastalıkları - Endokrin Hastalıkları Uzmanı  
Yük. Öğr. Üyesi  
Dip. No: 81100000000000000000

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi ALAY  
Y.Y.C. Tip Fakültesi  
İç Hastalıkları - Endokrin Hastalıkları Uzmanı  
Dip. No: 81100000000000000000

## TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat Alay'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için eski İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi olan değerli hocam Doç. Dr. Rıfık Üçler'e ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim hayatımda değerli tecrübelerini bana aktaran İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Ramazan Esen, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Doç.Dr. Yasemin Usul Soyoral, Dr.Öğr. Üyesi Saliha Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi Mesut Aydın, Dr. Öğr. Üyesi Dr. M. Naci Aldemir'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Prof. Dr. Erkan Doğan, Prof. Dr. A. Cumhur Dülger, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Ekinci, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Sinan Demircioğlu, Uzm. Dr. Ali Doğan, Uzm. Dr. Nurhan Ö. Kalkan Uzm. Dr. Hüseyin Arıkan, Uzm. Dr. Erkan Bilen'e çok değerli asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Zorlu tez sürecimde mesleki ve akademik tecrübesini bana aktaran, her anımda hep yanımda hissettiğim kıymetli eşim Uzm. Dr. Zeynep Gürbüz'e teşekkür ederim. Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen canım aileme, her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr. Ali Fuat Gürbüz

VAN-2020

## ÖZET

### İYİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA RADİOAKTİF İYOT ABLASYON TEDAVİSİNİN OVARYAN REZERVE ETKİSİ

**Dr. Ali Fuat Gürbüz, Uzmanlık Tezi, VAN, 2020.**

**Amaç:** Tiroid karsinomu en sık görülen endokrin malignitedir. Cerrahi tedavi, iyi diferansiye tiroid karsinomu olan hastalar için standart terapötik yaklaşımdır, ardından endike ise radyoaktif iyot (RAI) tedavisi uygulanmaktadır. İyi diferansiye tiroid kanserli kadınlar için RAI tedavisinin gonadal ve üreme fonksiyonu üzerindeki etkileri önemli bir husustur. Biz bu çalışmamızda RAI tedavisinin over fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** RAİ ablasyon tedavisi almış 46 hasta ve RAİ ablasyon tedavisi almamış toplam 20 hasta olmak üzere, iyi diferansiye tiroid kanserli premenepozal toplam 66 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda folliküler fazda serum anti-Mullerian hormonu (AMH), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve östradiol (E2) düzeyleri analiz edilmiş ve benzer demografik özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, vücut kitle indeksi, FSH, LH ve E2 açısından fark bulunmadı. Her iki grup arasındaki AMH, TSH, boy ve tümör çapı arasındaki fark anlamlı bulundu. AMH düzeyleri vaka grubunda  $1,34 \pm 0,37$  ng/mL ve kontrol grubunda  $1,79 \pm 0,25$  ng/mL olarak saptandı ( $p=0,001$ ). RAI doz miktarı ile AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Vaka ve kontrol deneklerinin sırasıyla %17,3 ve %45'inde düzenli menstruasyon bildirilmiştir. Vaka ve kontrol gruplarında sırasıyla %28,2 ve %10 oranında oligomenore döngüleri bulunmaktaydı.

**Sonuç:** AMH, over rezervinin önemli bir belirteci olarak kabul edilir. RAI alan vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla AMH ölçümlerinin anlamlı olarak düşük saptanması, RAİ ablasyon tedavisinin over rezervini etkilediği şeklinde yorumlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diferansiye Tiroid Kanseri, Radyoaktif İyot Ablasyon, AMH, ovaryan rezerv

## ABSTRACT

### EFFECT OF OVARIAN RESERVE IN PATIENTS WITH WELL-DIFFERENTIATED THYROID CANCER RECEIVING RADIOACTIVE IODINE ABLATION TREATMENT

**Dr. Ali Fuat Gürbüz, Thesis, VAN, 2020.**

**Background:** Thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy. Surgical treatment is the standard therapeutic approach for patients with well-differentiated thyroid carcinoma, followed by radioactive iodine (RAI) therapy. The effect of RAI treatment on gonadal and reproductive function is important for women with well-differentiated thyroid cancer. In this study, we aimed to evaluate the effects of RAI treatment on ovarian function.

**Materials and Methods:** A total of 66 premenopausal women with well differentiated thyroid cancer were included in the study. Serum anti-Mullerian hormone (AMH), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) levels were analyzed in the follicular phase of the patients included in the study and compared with the control group with similar demographic characteristics.

**Results:** There was no difference between patient and control groups in terms of age, weight, body mass index, FSH, LH and E2. The difference between AMH, TSH, height and tumor diameter was significant between the two groups. AMH levels were  $1.34 \pm 0.37$  ng / mL in my case group and  $1.79 \pm 0.25$  ng / mL in the control group ( $p = 0.001$ ). Statistically significant relationship wasn't found between RAI dose and AMH levels. Regular menstruation was reported in 17.3% and 45% of case and control subjects, respectively. Case and control groups had 28.2% and 10% oligomenorrhea cycles, respectively.

**Conclusion:** AMH is considered to be an important marker of ovarian reserve. In the case group receiving RAI, AMH measurements were significantly lower compared to the control group, it can be interpreted that RAI ablation treatment affects ovarian reserve.

**Keywords:** Differentiated Thyroid Cancer, Radioactive Iodine Ablation, AMH, ovarian reserve

# İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR.....  | I    |
| ÖZET .....   | II   |
| ABSTRACT.....  | III  |
| İÇİNDEKİLER .....  | IV   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                      | VI   |
| TABLOLAR DİZİNİ.....                                       | VII  |
| KISALTMALAR.....   | VIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                    | 2    |
| 2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi ..... | 2    |
| 2.2. Tiroid Hormon Sentezi .....                           | 3    |
| 2.3. Tiroid Kanserleri.....                                | 3    |
| 2.3.1. Sınıflandırılması.....                              | 4    |
| 2.4. Diferansiye Tiroid Kanserleri .....                   | 4    |
| 2.4.1. Papiller Tiroid Karsinomu .....                     | 5    |
| 2.4.2. Foliküler Tiroid Karsinomu .....                    | 7    |
| 2.4.3. Onkositik (Hurthle) Hücreli Karsinom .....          | 7    |
| 2.5. TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ.....                      | 8    |
| 2.5.1. Cerrahi Tedavi .....                                | 8    |
| 2.5.2. Radyoaktif İyot Tedavisi .....                      | 10   |
| 2.5.3. TSH Supresyon Tedavisi .....                        | 14   |
| 2.6. Over Rezervi .....                                    | 14   |

|   |    |
|---|----|
| 2.6.1. OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLERİ Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ..... | 16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....  | 20 |
| 3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı .....   | 20 |
| 3.2. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması .....  | 20 |
| 3.3. Çalışmaya alınmama kriterleri .....  | 20 |
| 3.4. Etik Kurul İzni .....  | 20 |
| 3.5. Araştırma Bütçesi .....  | 20 |
| 3.6. Verilerin Toplaması .....  | 21 |
| 3.6.1. Bilgi Formu .....  | 21 |
| 3.6.2. Antropometrik ölçümler .....   | 21 |
| 3.6.3. Kan Örneklerinin Toplanması .....  | 21 |
| 3.6.4. Laboratuvar analizleri .....   | 21 |
| 3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz .....  | 24 |
| 4. BULGULAR .....   | 26 |
| 5. TARTIŞMA .....   | 33 |
| 6. KAYNAKLAR .....  | 37 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Şekil 1. AMH'nın follikülogenezdeki rolü .....  | 18 |
| Şekil 2. Numune, Antibadi ve Streptivadin HRP eklendikten sonra platenin görüntüsü .....                                      | 23 |
| Şekil 3. Stop solüsyonu konduktan sonra playtın görüntüsü .....   | 24 |
| Şekil 4. AMH düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi.....   | 27 |
| Şekil 5. FSH düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi.....   | 27 |
| Şekil 6. LH düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi.....  | 28 |
| Şekil 7. E2 düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi .....   | 28 |
| Şekil 8. AMH ile FSH korelasyonu. RAİ alan grupta (n=46 rS 0,147 p=0,238) ve RAİ almayan grupta (n=20 Rs-0,543 p=0,045) ..... | 30 |
| Şekil 9. AMH ile BKİ korelasyonu. RAİ alan grupta (n=46 rS-0,191 p=0,399) ve RAİ almayan grupta (n=20 Rs 0,559 p=0,025) ..... | 31 |
| Şekil 10. RAİ alan ve RAİ almayan hastaların menstrual durumu.....  | 32 |

## TABLolar DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1. AJCC'nin TNM Sınıflaması Kullanarak Düzenlediği Evreleme .....                                      | 10 |
| Tablo 2. Risk sınıflama sistemi (ATA 2015).....  | 12 |
| Tablo 3. RAI Tedavisi Sonrası Gelişebilecek Muhtemel veya Nadir Görülen Yan Etkiler ve Komplikasyonlar ..... | 14 |
| Tablo 4. Over rezervini gösteren test ve belirteçler.....  | 15 |
| Tablo 5. AMH standartlarının hazırlanması .....  | 22 |
| Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması .....                            | 26 |
| Tablo 7. Vaka ve kontrol grubu arasındaki biyokimyasal parametreler.....                                     | 26 |
| Tablo 8. RAI dozları ile AMH düzeyinin karşılaştırılması .....   | 29 |
| Tablo 9. AMH ile biyokimyasal değerlerin ve demografik verilerin arasındaki korelasyon.....                  | 29 |

## KISALTMALAR

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| <b>AJCC</b> | : Amerikan Ortak Kanser Komitesi |
| <b>AMH</b>  | : Anti-Mülleryan Hormon          |
| <b>BKİ</b>  | : Beden Kitle İndeksi            |
| <b>DIT</b>  | : Diiyodotirozin                 |
| <b>DTK</b>  | : Diferansiye tiroid kanseri     |
| <b>E2</b>   | : Estradiol                      |
| <b>FSH</b>  | : Folikül Stimulan Hormon        |
| <b>FTK</b>  | : Folliküler tiroid kanseri      |
| <b>GnRH</b> | : Gonadotropin Releasing Hormone |
| <b>İİAB</b> | : İnce iğne aspirasyon biyopsisi |
| <b>MIT</b>  | : Monoiyodotirozin               |
| <b>LH</b>   | : Luteinizan Hormon              |
| <b>PTK</b>  | : Papiller tiroid kanseri        |
| <b>RAİ</b>  | : Radyoaktif iyot                |
| <b>TBG</b>  | : Tiroksin bağlayan globülin     |
| <b>TBPA</b> | : Tiroksin bağlayan prealbumin   |
| <b>T3</b>   | : Triiyodotironin                |
| <b>T4</b>   | : Tiroksin                       |
| <b>TSH</b>  | : Tiroid Stimulan Hormon         |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada kanserler içinde tiroid kanserleri %2'den küçük bir oranı oluştursa da endokrin maligniteler içinde en çok görülendir. Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Dairesi tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda en sık görülen ikinci erkeklerde en sık görülen dokuzuncu kanser türü olduğu gösterilmiştir. Diferansiye tiroid karsinomları ise tüm tiroid kanserlerinin %92,2'sini (papiller Ca %82,2'sini, foliküler Ca %6,1'ini, hürthle hücreli Ca %3,9'unu) oluşturmaktadır (1,2).

Radyoaktif iyot (RAİ) ablasyon tedavisi, cerrahi sonrası kalan tiroid dokusunun ablasyonu sonucu nüks riskini azaltmak için iyileşmiş tiroit kanseri tanısı alan hastalarda sıklıkla kullanılır. Dahası, RAI bilinmeyen şüpheli metastatik hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. RAİ ablasyon tedavisi sekonder malignitelerdeki istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkilidir. Özellikle toplam RAI dozu 500-600mci'yi aştığında, lösemi ve katı organ tümörü riski artar. Malignite riskine ek olarak RAİ ablasyon tedavisi ayrıca sialadenite, ağız kuruluğuna, diş boşluklarına ve nazolakrimal kanalda darlığa neden olabilir. Ayrıca, RAI ablasyon tedavisi gören erkek ve kadın gonadları olumsuz yönde etkilenebilir (3).

Anti-müllerien hormon(AMH) ve östrodiol(E2) kadınlarda over follikülerinde üremenin sağlanması için salınan hormonlardır. Ek olarak, Follikül stimüle hormon(FSH) ve lüteinize hormon(LH) ise ön hipofizden salınıp, overi total follikül sayısını yansıtmaktadır.

Biz bu çalışmamızda; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen İyi Diferansiye tiroid kanserli hastalarda radyoaktif iyot ablasyon tedavisinin ovaryan rezerve etkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi endokrin bezler içerisinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde tiroglossal kanaldan köken alarak gelişmeye başlar. Tiroid bezinin kökeni Foramen Cecum olarak dil kökünde belirir ve boyunda aşağıya doğru hareketini tamamlayıp tiroid glandını oluşturur (4).

Tiroid bezi boyunun önünde C5-T1 vertebralar hizasında, sternohyoid kasın altında, 2.ve 3. trakea kartilajlarının önünde yer almaktadır. Tiroid bezi sağlıklı insanlarda 10-20 gram ağırlığındadır. Her biri 4cm uzunluğu ve 2cm eninde olan bir istmusla birleşen 2 lobdan oluşmaktadır. Yapısal olarak kelebek şeklini andırmaktadır. Gebelikte ve menstruasyonda büyüme göstermektedir (5,6).

Tiroid bezinin beslenmesi a. carotis externa'nın dalı a. thyroidea superior, a. subclavia'dan çıkan truncus thyrocervicalis'in dalı olan a.thyroidea inferior ve bazen de % 10 oranında direkt olarak arcus aortadan çıkan a.thyroidea ima ile sağlanmaktadır. Tiroid bezinin venöz drenajı v. jugularis interna'ya dökülen v.thyroidea superior ve v.thyroidea media, v.brachiocephalica'ya dökülen v.thyroidea inferior ile sağlanır. Lenfatik drenajı oldukça fazla olup birden fazla seviyeye dökülür. Bezin lenfatikleri kapsülden geçer ve rekürren larengeal siniri takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür. Lateral kısımlarda ise lenfatikler superior tiroid arteri takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid bezinin innervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Sempatik sinirleri superior, media ve inferior servikal ganglionlardan köken alır. Nervus Vagus'un kardiak ve larengeal dalları ile tiroid bezine ulaşan sinirler postganglionik lifler içermektedir ve kan damarları üzerinde direkt vazomotor etkiye sahiptirler (4-6).

Tiroid bezi bağ dokusundan meydana gelen ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir. Folikül, kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen tek katlı epitel tabakasından oluşur. Bu kolloid dokusu iyot (I) içeren bir glikoprotein olan iyodotiroglobulin bulundurmaktadır. İyodotiroglobulin tiroid hormonlarının öncüsü olup foliküler hücrelerden sentezlenmektedir. Kolloidin etrafındaki foliküler hücreleri dışında parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunmaktadır. Foliküler hücreler iyodotiroglobulin

sentezlerken, parafoliküler hücreler kalsitonin hormonu üreterek kalsiyum metabolizmasında rol almaktadır (4).

## **2.2. Tiroid Hormon Sentezi**

Tiroid hormon oluşumunda ilk adım iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümüdür. Bu aşamaya iyodür iyonunun oksidasyonu denir. Bu işlemde peroksidaz enzimleri işlev görür. Peroksidaz sistemi bloke olursa hormon sentezi hızı sıfıra iner. İyodürün tiroglobulin ile bağlanması organikleşme aşamasıdır. Okside iyot direkt fakat yavaş olarak tirozin aminoasidine bağlanır. Bu işlemde iyodinaz enzimi işlev görür. Tirozin önce monoiyodotirozine (MIT), daha sonra da diiyodotirozine (DIT) iyotlanır. Bundan sonraki süreçte iyodotirozin molekülleri birbirine kenetlenir. İki DIT eşlendiğinde T4, bir DIT ve bir MIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tirogloboline bağlı olarak kolloidde depolanır. Bu depo 1-3 aylık süre için yeterlidir (7). İhtiyaç halinde T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınır ve tamamına yakını taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bağlanma eğilimi en yüksek olan, hormonların 2/3'ünü bağlayan protein tiroksin bağlayan globulindir (TBG). T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10'u albumine bağlanır. %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif bölümü oluştururlar. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır. Hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (7,8). İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonu sonrası 1-3 güne kadar metabolizma hızı değişmez ve bu uzun bir latent dönemi olduğunu gösterir. Aktivite başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek değerine ulaşır. 15 günlük bir yarı ömürle azalır. T3'ün ise latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek aktiviteye 2-3 gün içinde ulaşır (7).

## **2.3. Tiroid Kanseri**

Tiroid kanseri insanlarda görülen tüm kanserlerin %1'ini ve endokrin sistemin en sık görülen malign tümörlerini oluşturmaktadır. Tiroid kanseri sıklıkla genç ve orta yaş grubundaki kadınlarda karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 4 kata kadar daha fazla olduğunu göstermektedir. Erkeklerde görülme insidansı 0,8 ile 5,0 arasında iken, kadınlarda 1,9 ile 19,4 arasında değişmektedir. Fakat bu cinsiyet ayrımı çocuklarda ve yaşlılarda ortadan kalkmaktadır. Çocuklarda tiroid

kanserleri nadir görülmektedir. 40-50 yaş arası papiller kanser sık görülürken, 50'li yaşlarda foliküler ve medüller kanserler sık görülür. Anaplastik kanserler ise 60'lı yaşlardan sonra siktir (9, 10). Diferansiye tiroid karsinomları (DTK), papiller tiroid karsinomu (PTK) ve folliküler tiroid karsinom (FTK) olup en sık görülen endokrin malignitsidir (11). Genel mortalite %10'un altında olup çoğu hasta tümörün biyolojik davranışı ve tedavinin etkinliği nedeniyle yüksek sağ kalıma sahiptir (12). Diferansiye tiroid karsinomu konvansiyonel tedavisi; total veya parsiyel tiroidektomi rennant doku RAİ ablasyonu levotiroksin (LT4) ile TSH supresyonudur (13).

### **2.3.1. Sınıflandırılması**

Tiroid kanserlerinin bir kısmı tiroid doku epitelinden gelişirken, bir kısmı ise non-epiltelyal kökenlidir.

Tiroid kanserleri için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2017 yılında yapılan sınıflandırma aşağıda belirtilmiştir (14).

- ✓ Papiller karsinom (PTK)
- ✓ Folliküler karsinom (FTK)
- ✓ Az differansiye karsinom
- ✓ İndifferansiye (anaplastik) karsinom (ATK)
- ✓ Medüller karsinom (MTK)
- ✓ Skuamöz hücreli karsinom
- ✓ Mukoepidermoid karsinom
- ✓ Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom
- ✓ Müsinöz karsinom
- ✓ Medüller-folliküler mikst tümör
- ✓ Timus benzeri diferansiyasyonu olan iğsi hücreli tümör
- ✓ Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

### **2.4. Diferansiye Tiroid Kanserleri**

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller, folliküler ve az diferansiye ana gruplarında sınıflandırılır. Bu grup tüm tiroid kanselerinin %80-90'ını oluşturur. PTK'nin; enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silendirik hücreli

(tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, “hobnail” hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip olmak üzere ondan fazla mikroskobik histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. FTK'nın (konvansiyonel ve Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipi olmak üzere) minimal invazif ve yaygın invazif formları vardır.

#### **2.4.1. Papiller Tiroid Karsinomu**

Papiller karsinom, tiroidin folliküler hücrelerinden köken alıp karakteristik nükleer özellikleri olan iyi diferansiye malign tümördür. Tiroid kanserleri içinde en sık görülen kanser papiller kanserdir. Kadınlarda sıklığı erkeklere göre 3 kat daha fazladır. Görülme sıklığı son dönemlerde artış göstermektedir. Kırkaltı yaş civarı en sık görüldüğü dönemdir (15, 16). Papiller karsinomun histopatolojisinde normalden büyük ve oval görünümlü folikül hücreleri ve buzlu cam görünümünde hücre çekirdeklerinin olması karakteristiktir. Çekirdek içerisinde inklüzyonlar tipiktir ve tümörün içinde, lenfatik boşluklarda ve tümör stromasında psammoma cisimciklerine rastlanılır. Sitopatolojide papiller fragmanlar dallanma göstermektedir ve nükleer palisadlar görülür. Papiller karsinom hücreleri genellikle küboidal yapıya sahiptir ve nükleer grooves ve psödoinklüzyonlar yaygındır (17). İyonize radyasyon, iyottan zengin diyet, altta yatan benign tiroid lezyonları, hormonal ve herediter faktörler etyolojisinde rol oynar. Papiller karsinom lenfatik yayılır. Yapılan çalışmalarda olguların yarısında lenfatik yayılım gösterilmiş ve lenfatik yayılımının yaşam süresine etkisi olmadığı saptanmıştır. Uzak organ metastazı genelde beyin, akciğer ve karaciğer gibi kanlanması yüksek organlara olmakta ve ortalama olguların %20'sinde gözlenmektedir. Rekürrens ise olguların %10'unda gözlenmektedir. Rekürrens gelişiminde tümör çapı, kapsül invazyonu ve histopatolojik alt tipin etkisi olduğu saptanmıştır. Mortalite oranı çok düşüktür, 10 yıllık mortalite beklentisi %5'lerdedir. Gençlerde bu oran % 2'lere kadar düşmektedir (18, 19, 20).

Papiller karsinomlar histopatolojik olarak WHO tarafından 15 farklı varyant olarak listelenmiştir. Bu 15 varyantın 6 tanesi yaygın olarak görülmektedir. Bunlar klasik (konvansiyonel) tip, papiller mikrokarsinom, enkapsüle, foliküler, yüksek silendirik hücreli (tall-cell) ve diffüz sklerozan varyantıdır (21).



#### **2.4.1.1. Papiller Mikrokarsinom Varyant:**

Papiller karsinomun en sık formudur. WHO'ya göre çapı 1 cm'in altında olan papiller karsinom çeşididir. Genellikle insidental olarak saptanır. Servikal metastaz görülebilse de uzak organ metastazı nadirdir. Benign tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahilerde %15'e varan oranda tespit edilmektedir. İyi prognoza sahiptir (22).

#### **2.4.1.2. Enkapsüle Varyant:**

Karsinom tarafından bozulmamış ve lokal invazyonlar içeren papiller karsinom çeşididir. Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %10'unda görülür. Bu alt tip, papiller tiroid karsinomunun en iyi gidişli formudur ve beklenen yaşam süresi %100'e yakındır (21,23).

#### **2.4.1.3. Foliküler Varyant:**

Foliküler varyant %10-15 görülme sıklığıyla en sık saptanan papiller karsinom varyantıdır. Papiller tiroid karsinomun sitolojik özelliklerini gösteren hücrelerle çevrili folikül hücrelerinden oluşur. Klasik papiller karsinom gibi yavaş seyirlidir (24).

#### **2.4.1.4. Diffüz Sklerozan Varyant:**

Diffüz sklerozan varyant karsinom genellikle genç yaşlarda görülür. Yaygın skuamöz metaplazi ve lenfositik infiltrasyonlar ile bol psammom cisimcikleri görünümü mevcuttur. Klasik tip papiller karsinoma göre ekstratiroidal yayılım, servikal metastaz ve uzak organ metastazı görülmesi sıktır. Bu kadar agresif seyirli olmasına rağmen sağ kalım klasik tipten benzerdir (25).

#### **2.4.1.5. Tall-Cell Varyant:**

Uzun silindirik hücre yapısından dolayı bu ismi almış olan papiller karsinom varyantıdır. Genellikle 50 yaş üzeri erkek cinsiyette saptanır. Klinik olarak agresif seyirli olan bu tip ekstratiroidal yayılım ve uzak organ metastazıyla seyreder. Mortalite klasik tip papiller karsinoma göre 3 kata kadar artmıştır (26).

#### **2.4.2. Foliküler Tiroid Karsinomu**

Tiroidin PTK'inden sonraki en sık görülen karsinomdur ve tiroid kanserlerinin %5-10 kadarını oluşturur. Özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda ve iyot alımı düşük olan bölgelerde sıklığı artmaktadır. Tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılmaz, ameliyat materyalinin patolojik incelenmesi gerekir. Patolojide kapsüller veya vasküler invazyonun gösterilmesi ve papiller karsinomda gözlenen tipik nükleer özelliklerin görülmemesi gerekmektedir. İnvazyonun derecesine göre minimal invaziv, vasküler invaze ve yaygın invaziv olarak 3 alt gruba ayrılır. Bunlar içinde en agresif seyirli olan yaygın invaziv karsinom, en iyi prognozlu olan ise minimal invaziv karsinomdur (27,19,28).

Foliküler karsinomlar genel olarak asemptomatik seyirdedir. Hematojen yayılım sıktır ve lenf bezi metastaz olasılığı düşüktür. Prognozu kötüleştiren etkenler nükleer atipi, geniş kapsül ve damar invazyonunun bulunmasıdır. Ayrıca yaş ve tümör tipi de prognozda etkilidir. 40 yaş altı bireylerde beklenen sağkalım oranı %95 iken, 40 yaş üzerinde %80'e düşmektedir (29).

Foliküler karsinomun şeffaf hücreli (clear cell) varyantı, tümörü içeren %50'den fazlasının şeffaf hücreden oluşmasıdır. Bu hücrelerin şeffaf görünümü hücre içi tiroglobulin, veziküller yağ ya da glikojen birikimi nedeniyle oluşmaktadır. Bu varyantın paratiroid karsinom ve özellikle şeffaf hücreli böbrek karsinomundan ayırt edilmesi gerekmektedir (30).

#### **2.4.3. Onkositik (Hurthle) Hücreli Karsinom**

WHO tarafından 2017 yılında yayımlanan yeni sınıflandırmayla onkositik hücreli tümörler ayrı bir başlık olarak incelenmeye başlanmıştır. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır ve ortalama görülme yaşı 55'tir. Onkositik karsinomlar genellikle kapsüllüdür ve sitoplazmasında büyük mitokondri barındırmaktadır. Mitokondrilerin varlığıyla hücreler eozinofilik görünüm kazanır ve tümör dokusunun %75'inden fazlasını bu hücre grubu oluşturur (31,32).

Onkositik tümörlerde lenf nodu metastazı FTK'a göre daha fazla olsa da %10 ile nadirdir. Prognozda vasküler invazyon önem arz eder ve bu tümörlerde nispeten RAİ tedavisine direnç mevcuttur (33).

## **2.5. TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ**

### **2.5.1. Cerrahi Tedavi**

Tiroid kanserlerinde tedavide ilk aşama cerrahi yaklaşımdır. Cerrahlar tarafından özellikle iki ameliyat şekli üzerinde durulmaktadır. Lobektomi, düşük risk kabul edilen 2 cm'den küçük ve tek lobda izole papiller karsinom ile minimal invaziv foliküler karsinomda uygulanabilecek cerrahi yöntemlerden biridir. Lobektominin tercih edilmesinde önemli bir unsur cerrahi sonrası kalan tiroid dokusu ile hormon replasmanına ihtiyaç duyulmamasıdır. Kalan tiroid dokusunda rekürrens riski olması lobektominin dezavantajıdır (34,35).

Total tiroidektomi son dönemde cerrahlar arasında sıklıkla tercih edilen cerrahi yöntemidir. Rekürrens riski, iyi bir cerrahi ile rezüdü dokunun temizlenmesinden dolayı çok düşüktür. Rezüdü dokunun kalmaması da özellikle RAİ tedavisinden faydayı artırması açısından önemlidir. Total tiroidektominin dezavantajları cerrahi kaynaklı oluşan laringeal sinir zedelenmeleri, paratiroid dokunun yanlışlıkla çıkarılmasına bağlı hipoparatiroidi ve ömür boyu hormon replasman tedavisi ihtiyacı olarak sayılabilir. Cerrahi sırasında lenf nodunda metastaz tespit edilmesi durumunda lenf nodu diseksiyonu yapılması da önerilmektedir (36-38)

Cerrahi sırasında prognozu belirlemede farklı skorlama ve evreleme yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan TNM skorlamasında T harfi primer tümörün boyutunu, N harfi lenf noduna yayılımı ve M harfi ise uzak metastaz durumunu ele almaktadır. TNM skorlaması kullanılarak geliştirilen AJCC'nin kabul ettiği evreleme sistemi prognoz hakkında fikir vermede değerlidir

### **DTK'de TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010**

**Tx** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0** Primer tümöre ait kanıt yok

**T1** Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör

**T1a** Tiroid ile sınırlı 1 cm ve altı tümör

**T1b** Tiroid ile sınırlı 1 cm üstü, 2 cm ve altı tümör

**T2** Tiroid ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tümör

**T3** Tiroid ile sınırlı 4 cm üstü tümör veya minimal tiroid dışı yayılım (sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya yayılım gibi)

**T4a** İlimli İlerlemiş Hastalık

Herhangi bir boyuttaki tümörün tiroid kapsül dışına çıkarak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özefagusa veya reküren laringeal sinire yayılımı

**T4b** Çok İlerlemiş Hastalık

Tümörün prevertebral fasiaya yayılımı veya karotid arter/mediastinal damarları kapaması

**Tüm Anaplastik Tümörler T4 olarak kabul edilir**

**T4a** İntratiroidal anaplastik karsinom

**T4b** Belirgin tiroid dışı yayılımla anaplastik karsinom

**Bölgesel Lenf Nodları (N)**

**Nx** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

**NO** Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok

**NI** Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok

**N1a** Level VI'da metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaryngeal/Delfian lenf nodları)

**N1b** Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal veya üst mediastinal (Level VII) lenf nodlarına metastaz

**Uzak Yayılım (M)**

**M0** Uzak metastaz yok

**M1** Uzak metastaz var

**Tablo 1. AJCC'nin TNM Sınıflamasını Kullanarak Düzenlediği Evreleme**

| Tanı esnasında hasta <45 yaş |               |               |    | Tanı esnasında hasta ≥ 45 yaş |               |               |    |
|------------------------------|---------------|---------------|----|-------------------------------|---------------|---------------|----|
| <b>Evre 1</b>                | Herhangi<br>T | Herhangi<br>N | M0 | <b>Evre 1</b>                 | T1a           | N0            | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T1b           | N0            | M0 |
| <b>Evre 2</b>                | Herhangi<br>T | Herhangi<br>N | M1 | <b>Evre 2</b>                 | T2            | N0            | M0 |
|                              |               |               |    |                               |               |               | M0 |
|                              |               |               |    | <b>Evre 3</b>                 | T1a           | N1a           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T1b           | N1a           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T2            | N1a           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T3            | N0            | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T3            | N1a           | M0 |
|                              |               |               |    | <b>Evre 4a</b>                | T1a           | N1b           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T1b           | N1b           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T2            | N1b           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T3            | N1b           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T4a           | N0            | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T4a           | N1a           | M0 |
|                              |               |               |    |                               | T4a           | N1b           | M0 |
|                              |               |               |    | <b>Evre 4b</b>                | T4b           | Herhangi<br>N | M0 |
|                              |               |               |    |                               |               |               | M0 |
|                              |               |               |    | <b>Evre 4c</b>                | Herhangi<br>T | Herhangi<br>N | M0 |
|                              |               |               |    |                               |               |               | M1 |

### 2.5.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

I-131 nükleer santrallerde uranyumun fisyonu sırasında telluriumun nötronlarla bombardımanı sonucunda elde edilir. Yarı ömrü 8,02 gündür. Beta bozunması ile Xenon 131'e parçalanır. Bozunması sırasında ortaya çıkan beta partiküllerinin minimum enerjisi 69 kiloelektronvolt (keV), ortalama enerjisi 190 keV, maksimum enerjisi 606 keV'dir. 364 keV enerjiye sahip gama emisyonu bu bozunma sırasında ortaya çıkan, görüntüleme için kullanılan ve çevreyi etkileyen esas radyasyondur (39).

Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı radyoiodun tiroid bezine olan affinitesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca I-131'in gama enerjisi sayesinde görüntüleme

sağlanabilmektedir. Fiziksel yarılanma ömrünün 8 gün olması nedeniyle tiroid dokusunda ve kanserli dokuda uzun bir süre etki gösterebilir. İnce barsağın üst kısımlarından absorbe olur. Kapsül ve solüsyon formları vardır. Ancak havaya radyasyon yayımı daha az olduğundan günümüzde kapsül formu daha çok tercih edilir (40).

Radyoaktif I-131 tedavisi, tiroid kanseri tanısı almış hastalarda operasyon sonrası kalan rezidü dokunun ablasyonu (ablasyon tedavisi) veya tiroid loju içinde ve uzak bölgelerdeki kanser metastazlarını (I-131 metastaz tedavisi) hedef dokuda I-131 tutulumu sağlanarak tedavi etmek amacıyla uygulanır. Ayrıca RAİ bazı bening tiroid hastalıklarının (toksik diffüz guatr, toksik nodüler guatr) primer tedavisinde de kullanılmaktadır (41).

I-131 ablasyon tedavisi ampirik, fiks dozların kullanımı ya da dozimetrik yöntemle yapılabilir. Dozimetrik değerlendirme hastaların bireysel radyoiyot farmakokinetiklerinin belirlenmesi esasına dayanır. Rezidüel tiroid dokusuna 500-600 Gy, nodal metastazlara 85 Gy ve diğer metastatik odaklara 40-50 Gy aktivite verecek doz hastalara uygulanır (42, 43). Ciddi miyelotoksisiteden kaçınmak için kanın absorbe ettiği dozun 2 Gy'den az olması istenir. Ancak pek çok merkezde teknik ve lojistik eksikliklerden dolayı bu yöntem kullanılamamakta olup, onun yerine ampirik dozlar tercih edilmektedir. Metastazın olmadığı, yaş, boyut ve histopatoloji açısından kötü prognostik faktörlerin bulunmadığı hastalarda 100 mCi, bu durumlardan herhangi birinin olduğu hastalarda ise 150 mCi ile ablasyon yapılır. Uzak organ metastazı saptanan hastalarda ise 200 mCi tedavisi uygulanır (44).

Total tiroidektomi yapılan hastalara verilecek RAİ dozu hastanın risk sınıflamasına göre belirlenir. Düşük riskli rezidü tiroid dokusunun ablasyonunda 30-100 mCi, servikal lenf noduna yayılım durumunda 150-175 mCi, akciğer metastazı varlığında 150-200 mCi, diğer uzak metastaz varlığında ise 200 mCi doz uygulaması yapılmaktadır. Avrupa'da farklı ülkelerden 13 uzman tarafından varılan konsensüs raporu sonucunda ise uzak metastaz, tam olmayan tümör rezeksiyonu veya nüks açısından yüksek risk mevcut olduğunda 100 mCi ile yüksek doz ablasyon önerilmiştir (45,46).

**Tablo 2. Risk sınıflama sistemi (ATA 2015)**

|             |  |
|-------------|--|
| Düşük Risk  | <p>Şunlarla beraber olan PTK:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Lokal veya uzak metastaz yok</li><li>✓ Makroskopik tümörün tamamı çıkartılmış</li><li>✓ Çevre doku ve yapılara tümör invazyonu yok</li><li>✓ Agresif tümör histolojisi yok (uzun hücreli, hobnoil varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)</li><li>✓ I-131 verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok</li><li>✓ Vasküler invazyon yok*</li><li>✓ Klinik olarak N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı&lt;0,2 cm)*<br/>İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid kanseri*<br/>İntratiroidal, iyi differansiye folliküler tiroid kanseri, kapsüler invazyonlu ve vasküler invazyon olmaksızın veya minimal vasküler invazyon ile (&lt;4 odak)*<br/>İntratiroidal papiller mikrokarsinom, tek veya multifokal, V600E BRAF mutasyonu (biliniyorsa)*</li></ul> |
| Orta Risk   | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Peritiroidal Yumuşak Dokulara Mikroskopik Tümör İnvazyonu</li><li>✓ Vasküler İnvazyon Olan PTK</li><li>✓ I-131 tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulum</li><li>✓ Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnoil varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)</li><li>✓ Klinik olarak N1 veya en büyük çapı&lt;3 Cm Olan &gt;5 patolojik N1*</li><li>✓ İntratiroidal papiller tiroid kanseri, primer tümör 1-4 cm, V600E BRAF mutasyonu(biliniyorsa)*</li></ul>  |
| Yüksek Risk | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu(geniş ekstratiroidal yayılım)</li><li>✓ İnkomplet tümör rezeksiyonu</li><li>✓ Uzak metastaz</li><li>✓ Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum TG yüksekliği</li><li>✓ Herhangi birinde en büyük çapı &gt;3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu*</li><li>✓ Yaygın vasküler invazyon gösteren folliküler tiroid kanseri (&gt;4 odak)*</li></ul>  |

\*ATA 2009'da yer alamayan ve önerilen modifikasyonlar

### **2.5.2.1. Radyoaktif İyot Tedavisine Hazırlık**

Ablasyon tedavisi, total/totale yakın tiroidektomiden 4-6 hafta sonra yapılır. Bu zaman içinde hastaya tiroid hormonu verilmez. Eğer T4 preparatı başlanmışsa en az 2-3 hafta önce bırakmalı, hipotiroidi riski nedeniyle T3 preparatı başlanacaksa 2-4 hafta kullanıldıktan sonra tedaviden 2 hafta önce kesilmelidir. Ayrıca I-131 uptake'ini arttırmak için 15 gün önceden iyot içeren yiyecek ve içecekleri içermeyen bir iyot diyeti başlanır. Bayan hastaların hamile olup olmadıkları araştırılmalıdır. Ablasyon için serum TSH değerinin 30 IU/ml'nin üzerinde olması gerekir (47). Hipotiroidizmi tolere edemeyen veya TSH değeri yükseltilemeyen hastalarda rhTSH (rekombinant TSH) uygulanabilir. Bu amaçla hastaya rhTSH preparatları 0.9 mg dozunda 2 gün kas içine enjekte edilerek uygulanır (48). Ablasyondan 1-2 gün sonra T4 preparatına başlanır. Tedaviden 2-10 gün (özellikle 5.-7. Gün) sonra postablasyon total vücut taraması yapılarak verilen radyoaktif iyodun tutulup tutulmadığı ve bilinmeyen metastaz olup olmadığı araştırılır.

### **2.5.2.2. Radyoaktif İyot Tedavisinin Yan Etki Ve Komplikasyonları**

Bulantı en sık gözlenen yan etki olup hastaların %50' sinde görülmektedir. Bulantının oluşumunda mide parietel hücrelerinde RAİ tutulumu ve buna bağlı gelişen gastritis suçlanmaktadır. Tat duyusunda bozulma tükrük bezinin RAİ tutulumuna bağlı, tükrük salgısının azalması kaynaklıdır.

RAİ'nin over hasarı sonucu kadın fertilitasını etkilediği bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda infertilitenin standart dozlarda nadir gözlendiği, özellikle RAİ sonrası 6. ayda bu riskin oldukça düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca RAİ sonrası kadınlarda menapoz yaşının düşmesi de beklenmektedir. Erkeklerde testiküler germinal hücreler RAİ'ye aşırı derece hassastır. RAİ'ye bağlı gelişen hasar doza bağlı artmaktadır. Kümülatif dozu 500 mCi'den yüksek olanlarda kalıcı oligospermi geliştiği gösterilmiştir. 200 mCi'den düşük doz alanlarda ise 6 ay içinde testiküler fonksiyonun normale döndüğü gösterilmiştir (49).

Lösemi oluşma olasılığı da yine kümülatif doza bağlıdır. Brincker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radyoaktif iyot tedavisi verilen hastalarda lösemi insidansı %2 olarak bulunmuştur. Lösemi gelişen hastalarda verilen kümülatif dozun genelde 400 mCi'den fazla olduğu saptanmıştır (50).



**Tablo 3. RAİ Tedavisi Sonrası Gelişebilecek Muhtemel veya Nadir Görülen Yan Etkiler ve Komplikasyonlar**

|   |  |
|---|--|
| Muhtemel Geçici Yan Etkiler(*)                | Bulantı,<br>Tat bozukluğu,<br>Tükürük bezlerinde şişlik,<br>Menstruel siklus bozukluğu   |
| Muhtemel Kalıcı Komplikasyonlar(*)            | Sekonder kanserler,<br>Ağız kuruluğu +/- Diş problemi,<br>Erken menapoz,<br>Kadın üreme problemleri,<br>Erkek üreme problemleri                                |
| Büyük Rezidü Tiroid Dokusu Varlığında         | Tiroidit,<br>Tirotoksikoz,<br>Rekürren laringeal sinir güçsüzlüğü  |
| Tek Seferde >200mCi RAİ Uygulanması           | Geçici kemik iliği supresyonu,<br>Fasial sinir güçsüzlüğü,<br>Stomatit   |
| Toplam RAİ Dozunun >500mCi                    | Kalıcı kemik iliği supresyonu,<br>Tükürük kanalı obstrüksiyonu,<br>Nazolakrimal kanal obstrüksiyonu,<br>Epistaksis,<br>Konjonktivit / göz kuruluğu,<br>Alopesi |
| Yaygın Akciğer Metastazı Olduğu Durumlar      | Akciğer fibrozisinin eşlik ettiği veya eşlik etmediği<br>Pnömoni   |
| Beyin veya Vertebra Metastazı Olduğu Durumlar | Beyin dokusu veya spinal kordda kitle etkisi   |

\* Bu grupta rezidü tiroid dokusu <2gr'dan küçük, tek seferde uygulanan RAİ dozu <200 mCi, toplam RAİ dozu <250 mCi olan hastalar kapsamaktadır.

### 2.5.3. TSH Supresyon Tedavisi

Total tireidektomi ve RAİ tedavisinden sonraki tedavi basamağı LT4 ile TSH supresyon tedavisidir. TSH ile kontrol edilen hücrelerin büyümesini engellemek, nüksü ve mortaliteyi azaltmak için LT4 supresyon tedavisi uygulanır. Olası nüksü engellemek için diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda TSH<0,1 µIU/ml düzeyinde tutulması önerilmektedir. LT4 tedavisinde fizyolojik dozun üstünde bir doz verildiği için bazı yan etkilere karşı uyanık olmak gerekir. Bu yan etkiler genel olarak subklinik tirotoksikoz, kardiyak rahatsızlık zemininde gelişen angina atakları ve atrial fibrilasyon riskinde artış, postmenapozal osteoporoz riskindeki artış olarak sayılabilir (51,52).

### 2.6. Over Rezervi

Ovarian rezerv, overin içerisindeki oositlerin kalite ve sayısını yansıtan, overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Over rezervi doğumdan

itibaren yaşla azalmaktadır. Bir kadın en fazla over rezervine intrauterin 20. haftada sahiptir. İntrauterin 20. haftada 4-5 milyon olan oosit sayısı doğumda 1-2 milyona düşmekte doğumdan sonra da folikül sayısı düşmeye devam etmekte ve kişi puberteye geldiğinde folikül sayısı ortalama 300.000'e kadar düşmektedir (53).

Oosit fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dir. Bunlar, sitokinler (interkolin A), inhibin, aktivin, büyüme faktörleri, steroidler, oosit matürasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörü olduğu gösterilememiştir, oositler üzerine olan etki daha büyük olasılıkla granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler ile sağlanmaktadır. EGF, VEGF, IGF2 bu mediatörler arasında sayılabilir. Over fonksiyonları steroidojenik ortamdan da ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler androjen ve östrojen oranı özellikle önemlidir. Örneğin androjen/östrojen oranı düşük olduğundan germinal vesikül yıkımı olur, oran yüksek ise de folikül dejenerasyonu meydana gelir. Suprafizyolojik E2 düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriyumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. LH hipersekresyonu, artmış androjen üretimi, mayozun erken tamamlanması gibi patolojik durumlarda oosit fonksiyonları negatif yönde etkilenecektir (54).

**Tablo 4. Over rezervini gösteren test ve belirteçler**

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Statik testler</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Yaş</li><li>✓ Bazal serum FSH</li><li>✓ Bazal serum Estradiol</li><li>✓ Bazal FSH/LH</li><li>✓ Bazal serum İnhibin B</li><li>✓ Bazal serum AMH</li><li>✓ Over volümü</li><li>✓ Bazal antral follikül sayısı</li><li>✓ Over stromal kan akımı</li></ul> |
| <b>Dinamik testler</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Klomifen sitrat yükleme testi</li><li>✓ Gonadotropin analogu yükleme testi</li><li>✓ Ekzojen FSH over rezerv testi</li></ul>   |

### **2.6.1. OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLERİ**

#### **Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH)**

FSH, over foliküllerinin gelişimini uyararak gonadotropik bir hormondur. Kadınlarda adet döngüsünde dominant folikülün seçilip ovulasyonun oluşması geç luteal fazdaki FSH uyarısının sonucudur. Foliküler büyümenin başlaması ile estradiol ve inhibin düzeyleri artar. Bu hormonların artması ile FSH düşmeye başlar ve sonuçta FSH seviyesini değerlendirmek açısından en uygun zamanın luteal fazdan foliküler faza geçiş dönemindeki adet 2-3.günü olduğu varsayılmaktadır. Siklüsün 2 veya 3. günü bakılan FSH değeri 12 mIU/ ml ve üzerinde ise overin ovulasyon induksiyonu veya kontrollü overyan hiperstimülasyona cevabı zayıf olacaktır. Bu üst sınır merkezlere göre değişebilmekle beraber en yüksek değer 25 mIU/ml kabul edilebilir. FSH değeri sikluslar arasında dalgalanmaktadır, bununla beraber en az bir kez yüksek bulunması zayıf over rezervi yönünden anlamlıdır ve sikluslar arası farklarla over cevabında değişiklik olmamaktadır (55).

#### **Luteinize edici hormon (LH)**

LH ölçümleri over rezerv testleri arasında yer almakta ise de genel bir görüş birliği olarak FSH'nın over rezervini belirlemede daha iyi bir marker olduğu vurgulanmaktadır. Çoğu araştırmacı ise over rezervini değerlendirmede sadece FSH yükselmesinden ziyade FSH/LH oranının daha iyi bir prediktif marker olduğunu düşünmektedir (56).

#### **Estradiol (E2)**

Adetin 2-4.günleri arasında bakılan bazal estradiol ölçümü over rezervini belirlemede tek başına kısıtlı değere sahiptir. Foliküler fazın erken döneminde estradiol değerinin yükselmesi reproduktif yaşlanmanın bir belirteci olarak foliküler gelişim ve dominant folikülün erken seçimini gösterir. Dolayısıyla yüksek estradiol düzeyi FSH'nın baskılanması ve normalde yüksek olan FSH düzeyinin normal olarak algılanmasına neden olabilir (57). Daha önceki siklustan kaynaklı persiste bir kistik oluşum varlığında da serum estradiol düzeyi yüksek olarak algılanabilir. Bu sebeplerle estradiol ve FSH düzeyi fertilitate potansiyelini belirlemek için birlikte kullanılmaktadır.

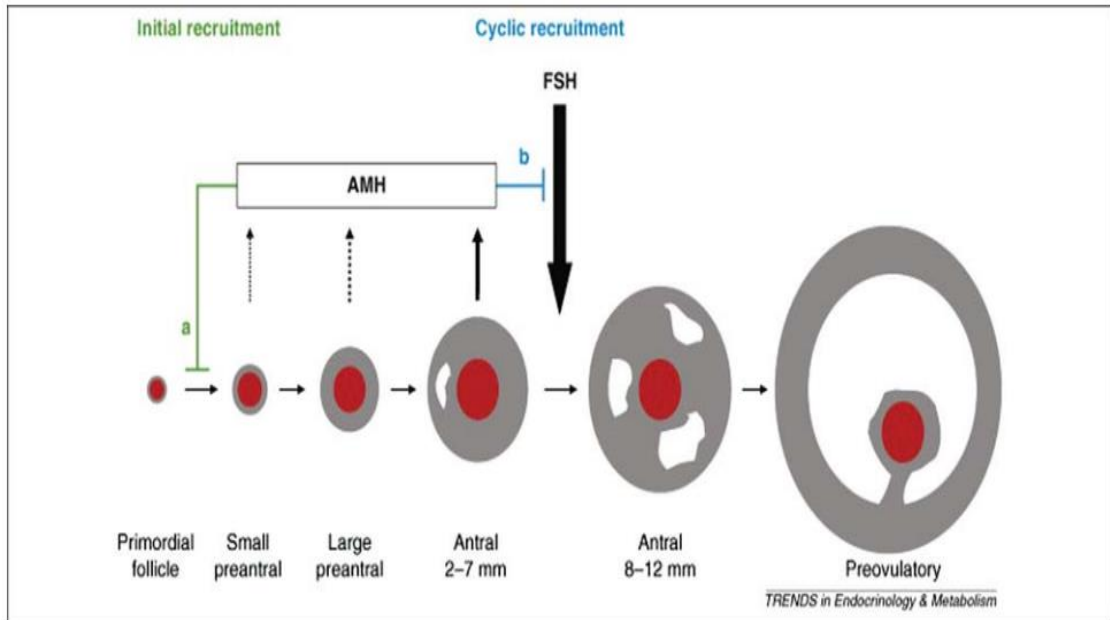
## **Antimüllerian Hormon (AMH)**

Mülleryen inhibiting substans (MIS) olarak da bilinen anti Mülleryen Hormon (AMH), Transforming growth faktör- b (TGF-b) ailesinin bir üyesi olup 19p13.3 gen lokusunda kodlanmaktadır. Molekül ağırlığı 140 kDa olup homodimerik bir glikoproteindir. Disülfid bağları ile bağlı 70 kDa'lık iki monomerden oluşmaktadır. Herbir monomer ise 'pro' bölge olarak adlandırılan N-terminal bölge ve 'matur' bölge olarak adlandırılan C-terminal bölgeden oluşmaktadır. AMH pro-hormon olarak sentezlenir ve etkilerini biyolojik aktif olan C terminal yıkım ürünü üzerinden gösterir. Gonad ve Mülleryen kanallardaki etkilerini tip 1 (AMRI) ve Tip 2 (AMHRII) reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (58,59) AMH, erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadınlarda ise overin granuloza hücrelerinde sentezlenir. İntrauterin hayatta erkek fetusun gelişiminde oldukça önemli role sahip olan AMH, uterus, fallop tüpleri ve üst vajenin gelişimini sağlayacak olan müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar. AMH erkekte 7. haftada salgılanmaya başlarken, kadında hamileliğin 36. haftasında salgılanmaya başlamaktadır (60). Doğumdan itibaren kıyaslandığında kadınlarda AMH erkeklere göre oldukça düşük düzeylerdeyken pubertede menstruel siklusların başlaması ile AMH düzeylerinde artış başlar ve yirmili yaşların ortasında pik yaptıktan sonra yaşam boyu yavaşca azalarak final menstrüel periyottan beş yıl öncesinde ise saptanamayacak düzeylere iner (61).

Overde AMH sentezi primordial follikülden primere geçtikten sonra, preantral ve küçük antral follikülleri saran granuloza hücrelerinde yapılmaktadır. AMH, çapı 6 mm'ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden salgılanır. Sentezi folikülün granuloza hücrelerinde yapılır. Folikül büyüdükçe sekresyon azalır. 8 mm'den büyük foliküllerden

salgılanması çok azdır. 8-10 mm'den büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için gereklidir (62). Bu nedenle AMH düzeyi hem küçük folliküllerin büyüyen kohortun büyüklüğünü hem de ovaryan rezerv ile primordiyal folliküllerin rezidüel sayısını yansıtır. Bir başka deyişle AMH oositin hem kalite hem kantitesini yansıtmaktadır. AMH'nın en önemli avantajlarından biri de; hormonal kontrasepsiyon, GnRH agonisti kullanımı, menstruasyon ve hamilelik gibi farklı durumlarda ölçümünün stabil olmasıdır (63). Bu nedenle ölçümü menstruasyonun herhangi bir gününde yapılabilir. AMH aynı zamanda granüloza hücreli tümörlerin saptanması ve takibinde, puberte prekoks ve gecikmiş pubertenin tanınmasında, kriptoorsit ve anorşit tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (61,63).

Şekil 1. AMH'nın follikülogenezdeki rolü



AMH sonuçları over rezervine göre beş ayrı grupta değerlendirilebilir (43).

≤ 0.38 ng/ml çok kötü over rezervi

>0.38 - ≤2.19 ng/ml düşük over rezervi

>2.19 - ≤4 ng/ml normal over rezervi

>4 - ≤6.79 ng/ml artmış over rezervi

≥6.79 ng/ml Polikistik over Sendromu

## **İnhibin B**

İnhibin, dimerik ve polipeptit yapıda bir hormondur. İnhibin A ve İnhibin B olarak iki formu vardır. İnhibin A daha çok luteal fazda salınırken inhibin B daha çok foliküler fazda salınmaktadır. İnhibin A, estradiol düzeyi artmaya başladıktan sonra dominant folikülden salınan, İnhibin B ise büyüyen foliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından sentez ve salınımı olan bir moleküldür. Gelişmekte olan foliküller tarafından yapılması nedeni ile İnhibin B düzeyleri ovarian rezerv ile korelasyon gösterir. Overlerin folikül sayısında azalma 30'lu yaşlardan itibaren başlar (64). Folikül rezervindeki bu azalma, İnhibin B üretiminde de azalma sonucunu doğurur. Gelişmekte olan folikül sayısının azalması kompensatuar olarak FSH artışı ile birlikte dir. Sonuç olarak serum FSH'da artış, inhibin B'de ise düşüş over rezervinin azaldığı yönünde bir göstergedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı**

Vaka-kontrol tipteki bu analitik çalışma iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda radyoaktif iyot ablasyon tedavisinin over rezervine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

#### **3.2. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması**

Bu araştırma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp merkezi Endokrin Hastalıkları Polikliniği'ne (01 Şubat 2019 – 30 Haziran 2019 tarihleri arasında) başvuran iyi diferansiye tiroid tanısı almış, 18-45 yaş aralığında 46 RAI tedavisi alan ve 20 RAI tedavisi almayan hasta ile tamamlanmıştır.

#### **3.3. Çalışmaya alınmama kriterleri**

Araştırma kapsamında çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeme
2. 18 yaş altı ve 45 yaş üstü olma
3. Oral kontraseptif ilaç kullanma
4. Polikistik Over Sendorum tanılı olma
5. Diyabetes Mellitus tanılı olma
6. Oofektomize hasta
7. İnfertil hasta
8. Aktif malignite

#### **3.4. Etik Kurul İzni**

Araştırmanın etik izni çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp merkezi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nda 13.11.2018 tarih ve Karar No:3 numarası ile alınmıştır. Uygulama aşamasında çalışmanın amacı hakkında hastalara bilgi verilerek çalışmaya katılmayı kabul edenlerin sözlü ve yazılı onamları alındı.

#### **3.5. Araştırma Bütçesi**

Araştırmanın finansmanı, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlanmıştır (Proje No: TTU-2019-8096).

### **3.6. Verilerin Toplaması**

#### **3.6.1. Bilgi Formu**

Araştırmaya katılmaya kabul eden hastalara yaşı, boyu, kilosu, menarş durumu, RAİ ablasyon tedavisi almış ise RAİ'den önceki menarş durumu ile çocuk sayısı, RAİ'den sonraki menarş durumu ile çocuk sayısı sorgulanarak kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların geriye dönük dosyaları taranarak tümör boyutu, verilen RAİ dozu, RAİ ablasyon tedavi tarihi belirlenmiştir.

#### **3.6.2. Antropometrik ölçümler**

Katılımcıların boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçüldü. Beden Kitle İndeksi (BKİ) = Ağırlık (kg)/Boy<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. BKİ; 18.50 (kg/m<sup>2</sup>)'nin altında olanlar zayıf, 18.50–24.99 (kg/m<sup>2</sup>) arasında olanlar normal kilolu, 25.0–29.99 (kg/m<sup>2</sup>) arasında olanlar fazla kilolu, 30.0 (kg/m<sup>2</sup>) ve üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi.

#### **3.6.3. Kan Örneklerinin Toplanması**

Kontrol amacıyla polikliniğe başvuran hastalardan istenen rutin kan tetkikleri ile eş zamanlı olmak üzere bir defaya mahsus 3 mL kan örneği alınarak, antikuagulan içermeyen kuru-helli biyokimya tüplerinde 3500 RPM (rounds per minute)'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Üstte kalan serum örneği 1 mL lik eppendorf tüplere aligotlanarak çalışma gününe kadar -80°C de muhafaza edilmiştir.

TSH: 0,57-4,2 µIU/mL, FSH: 0-12,4 mIU/mL, LH:0-8,6 mIU/mL, E2:21-251 pg/mL, AMH:0,08-20 ng/mL normal aralık değerleri alındı.

#### **3.6.4. Laboratuvar analizleri**

##### **Serum FSH ve E2 Düzeylerinin Ölçümü**

Eppendorf tüplerde muhafaza edilen serum örnekleri çalışma günü oda ısısında bekletilerek erimeleri sağlanmış, ardından hastanemiz Tıbbi Biyokimya laboratuvarında mevcut olan Abbott Architect ci16200 otoanalizör cihazında kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) metodu ile çalışılmıştır. Serum FSH değeri “mIU/mL” olarak, serum E2 değeri ise “pg/mL” olarak hesaplanmıştır.



### Serum LH Düzeylerinin Ölçümü

Eppendorf tüplerde muhafaza edilen serum örnekleri çalışma günü oda ısısında bekletilerek erimeleri sağlanmış, ardından hastanemiz Tıbbi Biyokimya laboratuvarında mevcut olan Abbott Architect i2000 otoanalizör cihazında kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) metodu ile çalışılmıştır. Serum LH değeri “mIU/mL” olarak hesaplanmıştır.

### Serum AMH Düzeyinin Ölçümü

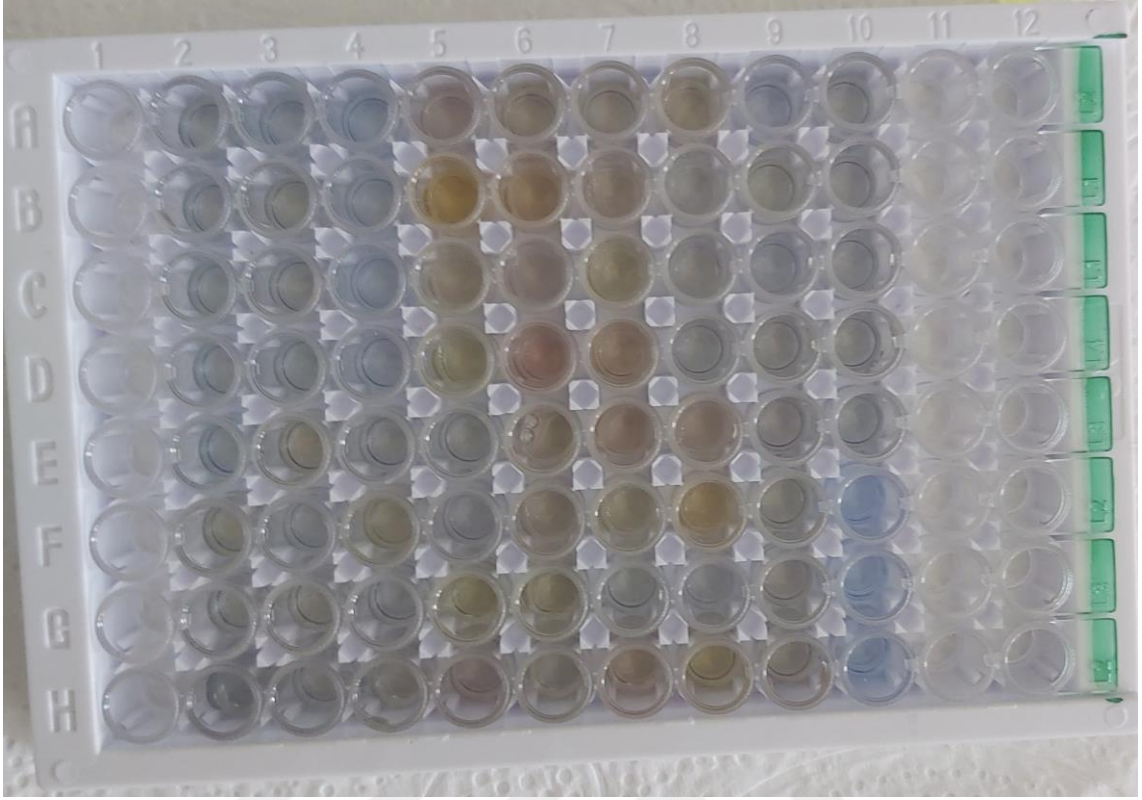
Eppendorf tüplerde muhafaza edilen serum örnekleri çalışma günü oda ısısında bekletilerek erimeleri sağlanmış, ardından ticari kit kullanılarak Biotek Instruments EI\*800 marka okuyucuda enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile çalışılmıştır. Serum AMH değeri “ng/mL” olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 5.** AMH standartlarının hazırlanması

| Standart no   | Konsantrasyon | İşlem   |
|---------------|---------------|---|
| Standart no:5 | 12 ng/ml      | 120 µl orijinal standart + 120 µl standart dilüsyon |
| Standart no:4 | 6 ng/ml       | 120 µl standart No:5 + 120 µl standart dilüsyon     |
| Standart no:3 | 3 ng/ml       | 120 µl standart No:4 + 120 µl standart dilüsyon     |
| Standart no:2 | 1.5 ng/ml     | 120 µl standart No:3 + 120 µl standart dilüsyon     |
| Standart no:1 | 0.75 ng/ml    | 120 µl standart No:2 + 120 µl standart dilüsyon     |

AMH çalışma prensibi;

**a-** 2.sütundan itibaren 9 kuyucuğa 50 µl standart eklenmiş ve üzerine 50 µl streptavidin HRP eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek, daha sonra 10 µl AMH 1 antibadi ve 50 µl streptavidin HRP eklendi (Şekil 12). Playt yavaşça çalkalandı üzerine kapatılarak 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi.

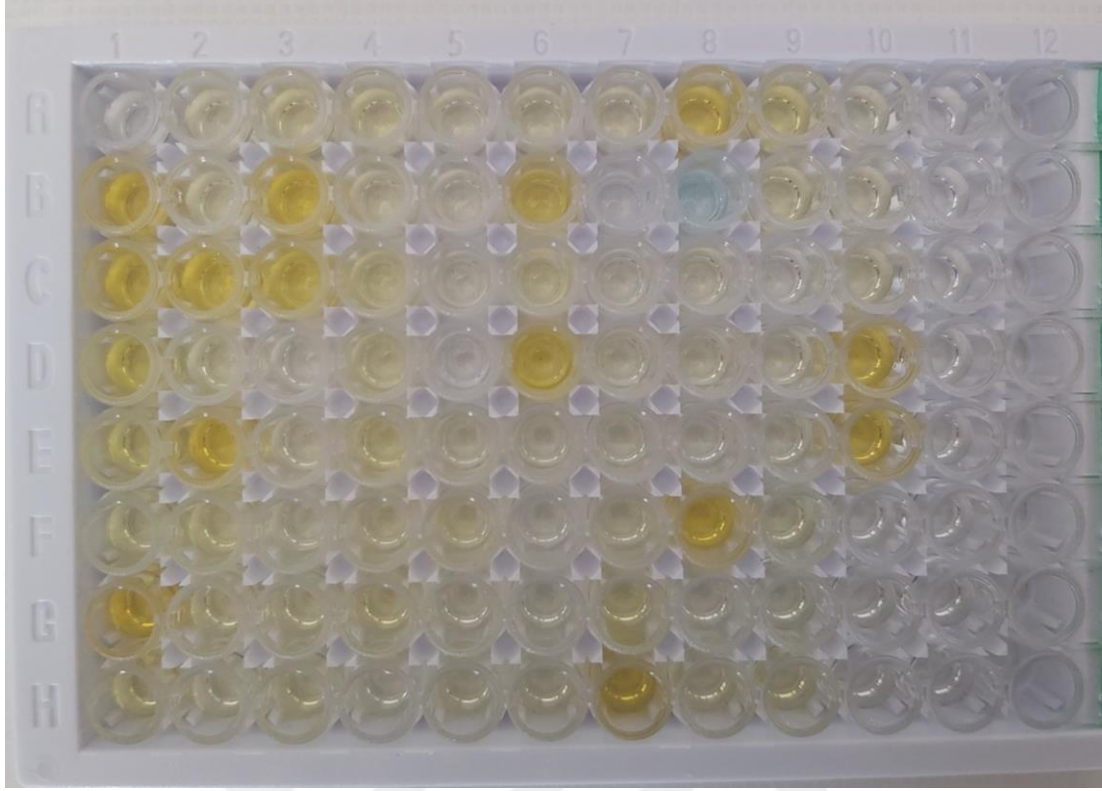


Şekil 2. Numune, Antibadi ve Streptivadin HRP eklendikten sonra platenin görüntüsü

**b-** İnkübasyondan sonra yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi için yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat sulandırıldı. 250 ml solüsyonu ile kuyucuklar yıkandı ve bu işlem 5 defa tekrarlandı.

**c-** Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 50 µl Chromogen Reagent A ve daha sonra Chromogen Reagent B eklendi. Bu işlemden sonra 37 °C'de 10 dakika inkübasyon yapıldı.

**d-** İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu (Şekil 3).



*Şekil 3. Stop solüsyonu konduktan sonra playtın görüntüsü*

e- 450 nm dalga boyunda her bir kuyucuğun absorbansı ölçüldü. Standart konsantrasyonları ve optik dansitelerine göre curve expert 1.4 programı kullanılarak lineer regresyon standart grafiği çizildi. Bu grafiği kullanarak örnek optik dansitelerine göre örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

### **3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz**

Araştırma sonunda anket formu aracılığı ile elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına girilmiştir. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans ve yüzde, ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Ki kare testi, nicel verilerin istatistiksel analizi için ise normal dağılıma uyan verilerde ikili gruplarda bağımsız t testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis kullanılmıştır. İstatistiksel olarak farkın önemliliği  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Parametreler arası korelasyon Pearson

korelasyon analizi ile yapılmıştır. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf, 0,250-0,499 arası orta, 0,500-0,749 arası güçlü, 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarına ait demografik veriler tablo 6 da görülmektedir. Yaş, kilo, çocuk sayısı ve BKİ (kg /m<sup>2</sup>) gibi demografik parametreler açısından gruplar benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vaka grubunda tümör çapı değerleri anlamlı olarak daha yüksek ve TSH değeri anlamlı oranda daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,001 ve 0,011) (Tablo 6).

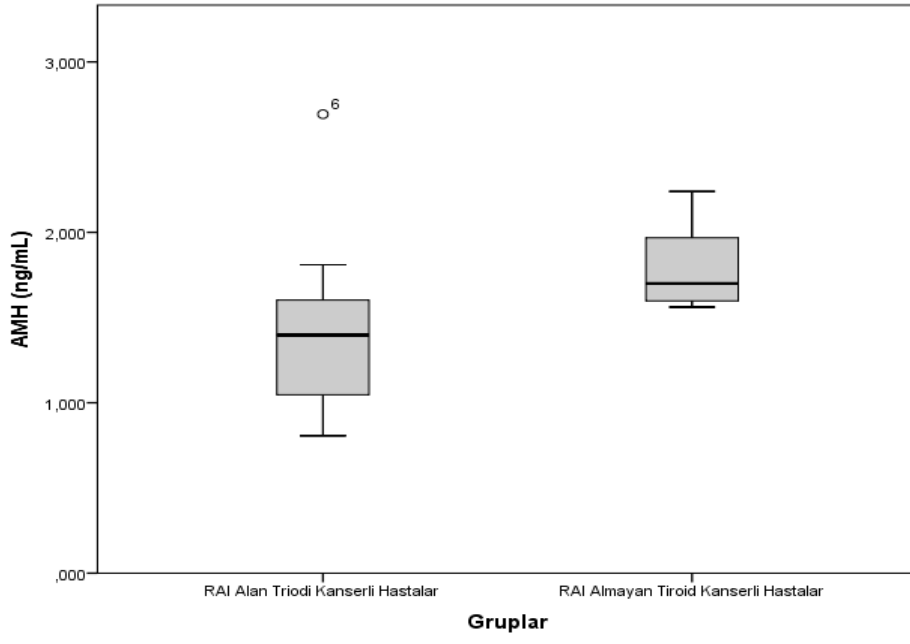
**Tablo 6.** Vaka ve kontrol gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması

|                      | <b>RAİ Alan<br/>Ort±SD</b> | <b>RAİ Almayan<br/>Ort±SD</b> | <b>p</b>     |
|----------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Yaş</b>           | 36,65±6,68                 | 35,10±7,96                    | 0,557        |
| <b>BKİ</b>           | 28,2±5,48                  | 26,7±3,58                     | 0,339        |
| <b>Çocuk sayısı</b>  | 3,30±1,91                  | 3,30±2,25                     | 0,972        |
| <b>RAİ alma yaşı</b> | 33,5±6,59                  | -                             | -            |
| <b>RAİ dozu</b>      | 109,24±22,58               | -                             | -            |
| <b>Tümör çapı</b>    | 24,76±13,8                 | 6,46±3,59                     | <b>0,001</b> |
| <b>TSH</b>           | 0,46±0,43                  | 1,22±0,91                     | <b>0,011</b> |

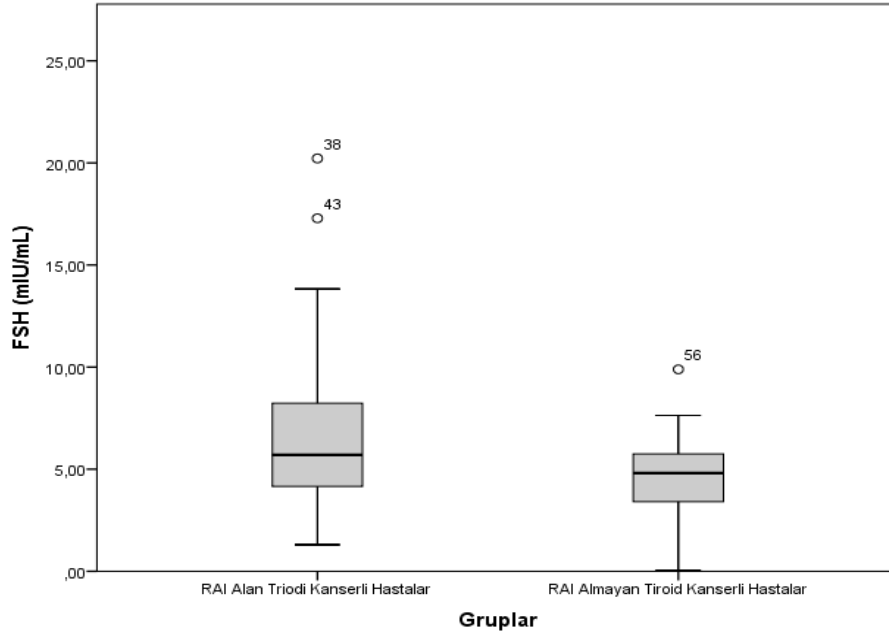
**Tablo 7.** Vaka ve kontrol grubu arasındaki biyokimyasal parametreler

|            | <b>RAİ ALAN<br/>Ort±SD</b> | <b>RAİ ALMAYAN<br/>Ort±SD</b> | <b>p</b>     |
|------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>AMH</b> | 1,34±0,37                  | 1,79±0,25                     | <b>0,001</b> |
| <b>FSH</b> | 6,65±3,94                  | 4,75±2,22                     | 0,077        |
| <b>LH</b>  | 4,95±3,51                  | 4,48±2,68                     | 0,603        |
| <b>E2</b>  | 71,9±59,6                  | 62,8±58,2                     | 0,587        |

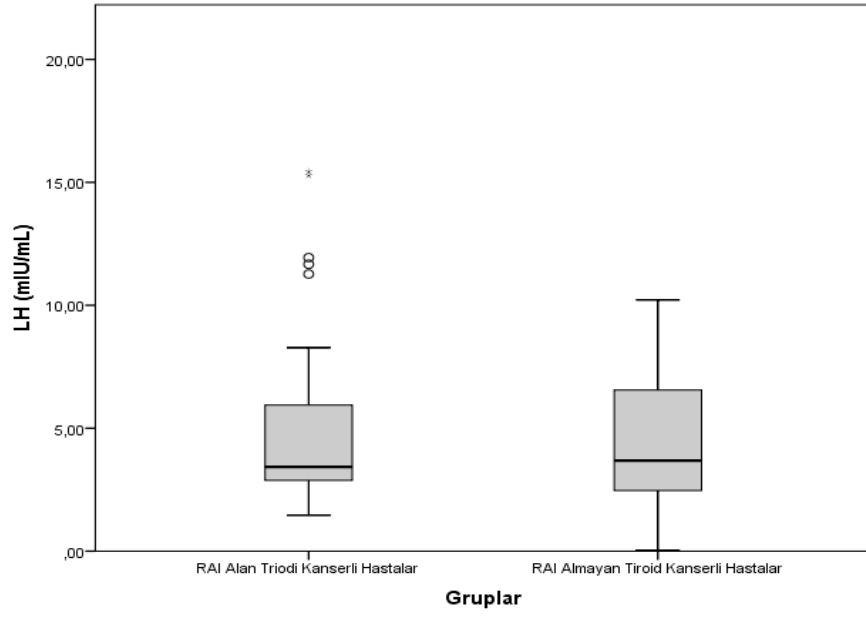
Vaka grubu ile kontrol gruplarına ait biyokimyasal sonuçlar Tablo 7’de gösterilmektedir. Kontrol grubunda AMH düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,001). Vaka grubu ile kontrol grubu arasında FSH, LH ve E2 yönünden ise anlamlı fark saptanmamıştır.



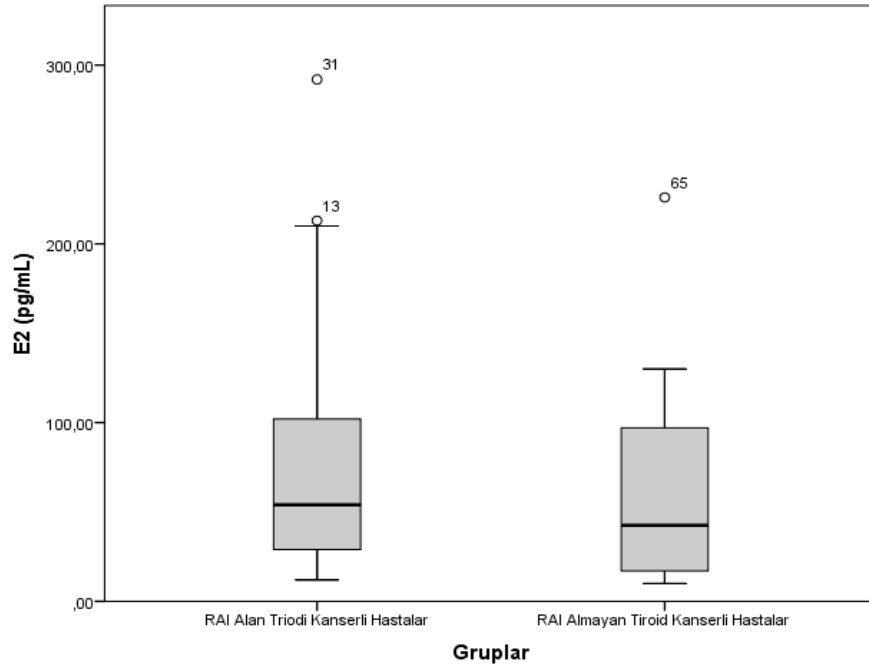
Şekil 4. AMH düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi



Şekil 5. FSH düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi



Şekil 6. LH düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi



Şekil 7. E2 düzeyi karşılaştırılması şekilsel gösterimi

**Tablo 8.** RAI dozları ile AMH düzeyinin karşılaştırılması

|            | <b>75<br/>(n=3)</b> | <b>100<br/>(n=33)</b> | <b>150<br/>(n=10)</b> | <b>p</b> |
|------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>AMH</b> | 1,32±0,42           | 1,29±0,31             | 1,67±0,55             | 0,073    |

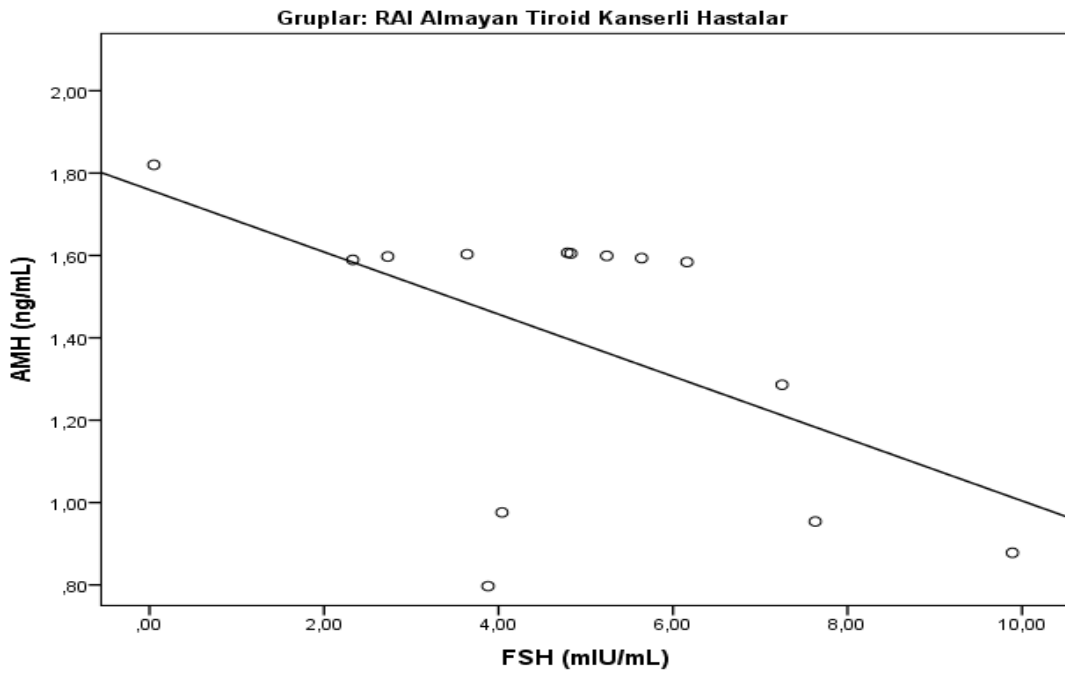
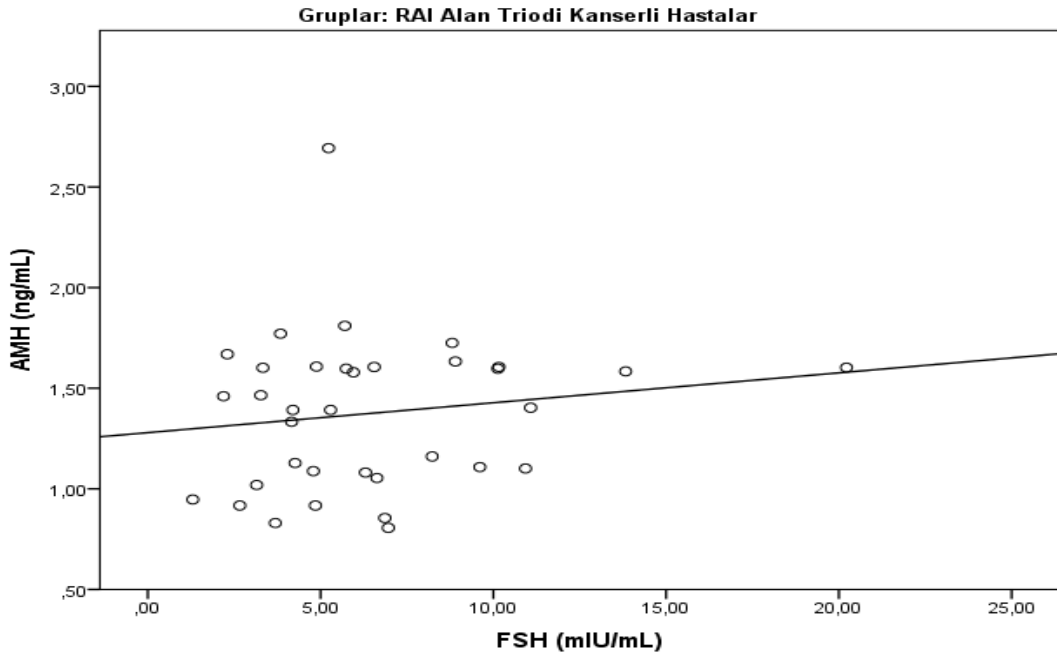
AMH ile RAI dozları 75 mCİ, 100 mCİ ve 150 mCİ diye gruplandırıldığında hastalarda RAI dozları ile AMH arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,073) (Tablo 8).

**Tablo 9.** AMH ile biyokimyasal değerlerin ve demografik verilerin arasındaki korelasyon

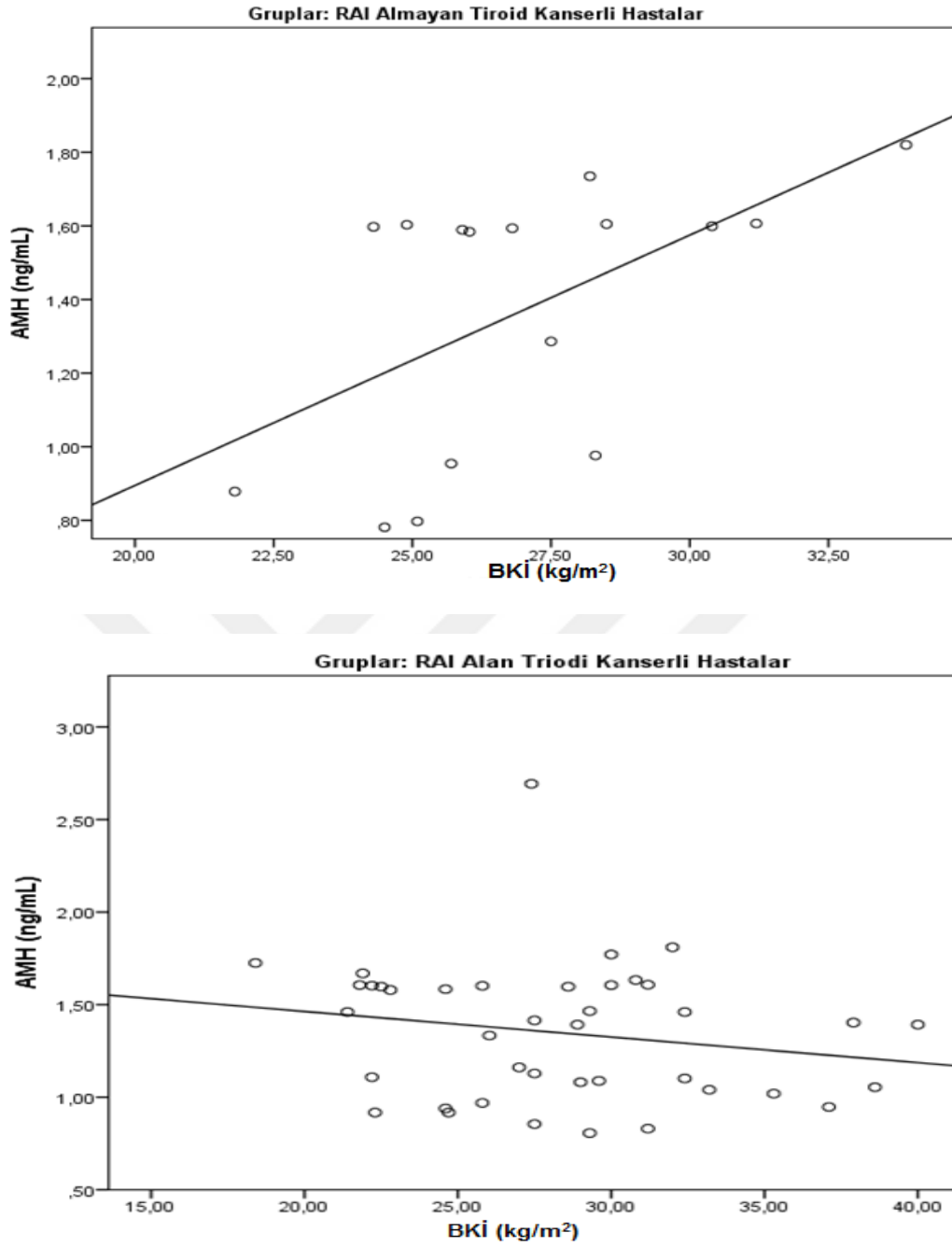
|                                  | <b>RAİ Alan<br/>n=46</b> |       | <b>RAİ Almayan<br/>n=20</b> |              |
|----------------------------------|--------------------------|-------|-----------------------------|--------------|
|                                  | rS                       | p     | rS                          | p            |
| <b>Yaş</b>                       | -0,181                   | 0,265 | 0,081                       | 0,764        |
| <b>Tedavi sonrası geçen süre</b> | 0,00                     | 1,00  | 0,00                        | 1,00         |
| <b>BKİ</b>                       | -0,191                   | 0,238 | 0,559                       | <b>0,025</b> |
| <b>RAİ dozu</b>                  | 0,116                    | 0,475 | -                           | -            |
| <b>TSH</b>                       | -0,115                   | 0,498 | 0,293                       | 0,290        |
| <b>FSH</b>                       | 0,147                    | 0,399 | -0,543                      | <b>0,045</b> |
| <b>LH</b>                        | 0,051                    | 0,767 | -0,345                      | 0,208        |
| <b>E2</b>                        | 0,068                    | 0,681 | -0,233                      | 0,422        |

Vaka ve kontrol grubunda AMH ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. RAI almayan kontrol grubunda FSH ile AMH değerleri arasında negatif yönde güçlü düzeyde korelasyon tespit edildi (rS-0,543 p=0,045). Kontrol grubunda biyokimya ve demografik parametreler karşılaştırıldığında BKİ ile AMH arasında pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon olduğu gözlenmiştir (rS 0,559 p=0,025) (Tablo 9) (Şekil 8-9).



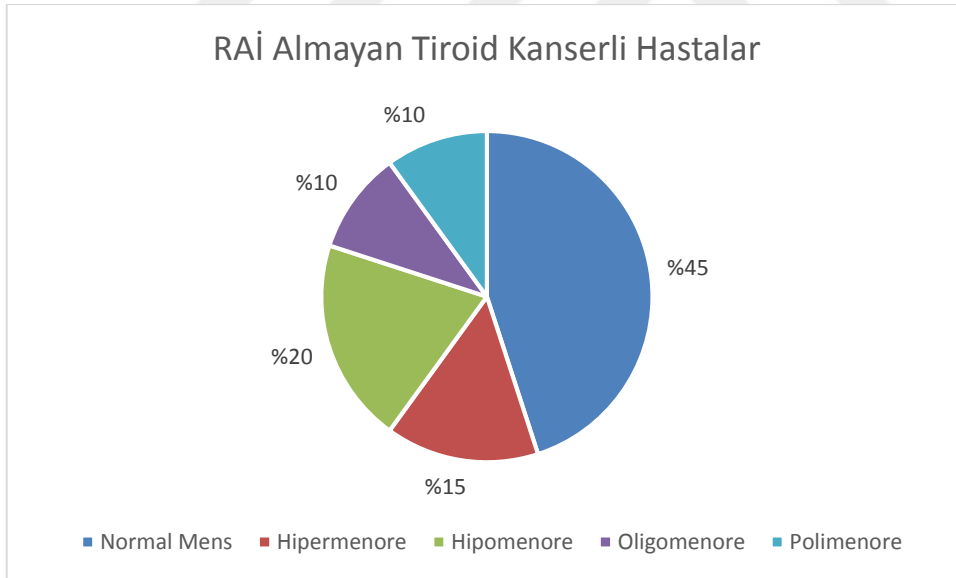
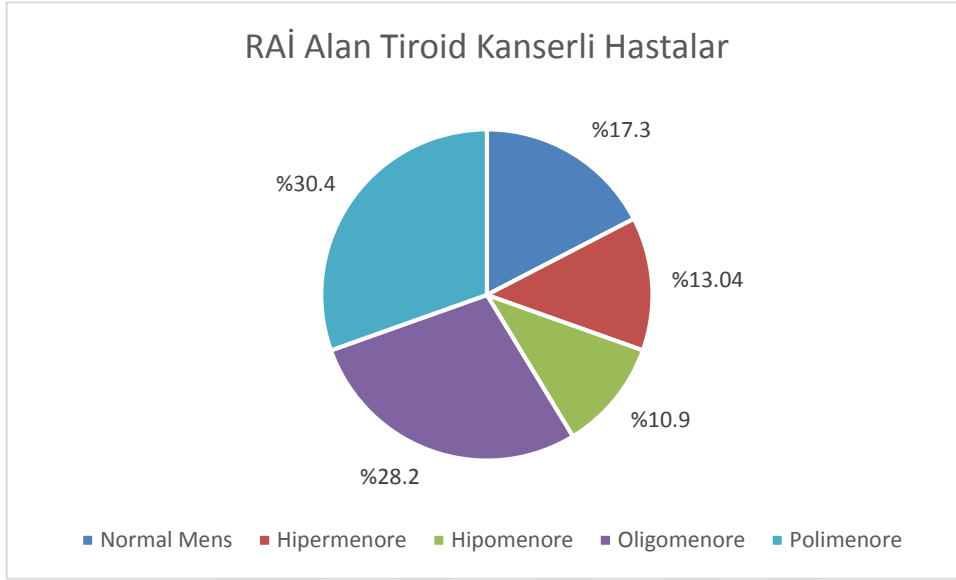


**Şekil 8.** AMH ile FSH korelasyonu. RAI alan grupta (n=46 rS 0,147 p=0,238) ve RAI almayan grupta (n=20 Rs-0,543 p=0,045)



Şekil 9. AMH ile BKİ korelasyonu. RAI alan grupta (n=46  $r_s = -0,191$   $p = 0,399$ ) ve RAI almayan grupta (n=20  $r_s = 0,559$   $p = 0,025$ )

Vaka grubundaki 46 hastanın 8 (%17,9)'ünün menstruasyon durumu normal iken, kontrol grubunda 20 hastanın 9 (%45)'unun menstruasyon durumu normal tespit edilmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. RAİ alan ve RAİ almayan hastaların menstrual durumu

## 5. TARTIŞMA

Dünyada kanserler içinde tiroid kanserleri %2'den küçük bir oranı oluştursa da endokrin maligniteler içinde en çok görülendir. Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Dairesi tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda en sık görülen ikinci erkeklerde en sık görülen dokuzuncu kanser türü olduğu gösterilmiştir. Diferansiye tiroid karsinomları ise tüm tiroid kanserlerinin %92,2'sini (papiller Ca %82,2'sini, foliküler Ca %6,1'ini, hürthle hücreli Ca %3,9'unu) oluşturmaktadır (1,2).

ATA'nın 2016 kılavuzunda RAI tedavisinin 45 yaş üzeri, tümör boyutu 2 cm'den büyük ve lenf nodü tutulumu olan uzak metastazlı iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda genel sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle, ATA yüksek riskli iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda rutin ameliyat sonrası RAI tedavisini önermektedir (65). RAI ablasyon tedavisi alan erkek ve kadın gonadları, üreme fonksiyonları olumsuz yönde etkilenebilir (3).

Overyan rezerv geride kalan over folikül havuzunun miktarı ve kalitesini temsil eder. Reprodüktif durumu ve overyan rezervi değerlendirmek amacıyla birden fazla serum markeri edilmiştir. Overyan yaşlanma, overyan rezervi gösteren AMH, FSH, LH ve Estradiol ile çalışılmıştır. AMH majör olarak primer ve preantral foliküllerden salınır, seviyeleri gonadotropin bağımlıdır. AMH'nın düşüklüğü doğal overyan yaşlanma ve infertilite ile ilişkili bulunmuştur (66). Aynı zamanda AMH'nın menstrual siklus boyunca fluktuasyon göstermesi, AMH'nın folikülogenezde rolünün olduğunu düşündürmektedir (67).

1949'dan bu yana, yüksek dozlarda RAI tedavisi sonrasında erken menopoz görülen literatür çalışmaları yapılmış (68). Ceccarelli ve ark. (18), RAI tedavisi ve levotiroksin baskılayıcı tedavi ile tiroid kanseri için tedavi edilen kadınlarda, guatr için levotiroksin ile tedavi edilen kadın kontrol grubuna kıyasla daha erken bir menopoz yaşı bildirmişlerdir (69). Fransa'da, 1989 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise, premenopozal tiroid kanserli kadınların %27'sinde RAI tedavisini takiben geçici amenore olduğunu (12 aya kadar) belgelemişler (70). Geçici amenore olan kadınlar daha yaşlıydı

(38,9±7,1 ve 32,2±6,1 yıl; p <0.001) ve FSH düzeylerinde de artış gösterdiler. Bununla birlikte, erkeklerin aksine ve yazarın kendi gözlemine uygun olarak, bu etkinin uygulanan dozla ilişkili olmadığı görülmüştü. Bu etki bizim çalışmamızın bulgularıyla tutarlılık göstermektedir. Sawka ve ark. yaptığı çalışmada, tiroid kanseri sonrası RAI ablasyon tedavisi alan kadınlarda oluşan geçici amenore, RAI tedavisinin akut etkisi olarak değerlendirilmiş. Geçici amenore oranı, daha önce düzenli adetleri olan kadınların % 12 ile % 30'u arasında olduğu tespit edilmiş. RAI ablasyon tedavisinin verdiği bu zarar, overlerin fonksiyonunda beklenen düşüşe katkıda bulunabilir ve menopoz öncesi kadınlarda azaltılmış canlı folikül havuzuna sahip foliküler atrezi sürecini hızlandırabilir. RAI tedavisinden sonra yumurtalık hasarının menopozun toplam popülasyondan yaklaşık 1 yıl önce başladığı tahmin edilmiştir (71). Bununla birlikte, 1960 ve 2002 (72-75) arasında yapılan geçmişe dönük retrospektif çalışmaların analizine dayanarak, geçici menstrüel düzensizliklerin bu kadınlarda doğurganlığın azaldığına dair net bir kanıt bulunmadığından muhtemelen önemsiz olduğuna dair bir fikir ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda, RAI ablasyon tedavisi alan iyi diferansiye tiroid kanserli hasta grubunda AMH düzeyi 1,34±0,37 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 1,79±0,25 ng/mL anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,001).

Benzer şekilde Acıbuca ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada da, RAI ile tedavi almış 45 iyi diferansiye tiroid kanseri olan menopoz öncesi kadınlarda AMH, FSH, LH, E2, TSH ve kreatinin düzeylerini, 40 sağlıklı kadın ile eşleştirmiş ve sağlıklı kontrol grubundaki kadınlardan daha düşük AMH seviyelerini bulmuşlardır (76). Çalışmamızda ve Acıbuca'nun çalışmasında verilerimiz, tiroid kanseri kadınlarında AMH'da, RAI ablasyon tedavisine bağlı değişiklikleri kuvvetle göstermektedir. Acıbuca ve ark. yaptığı çalışmanın kontrol grubundaki sağlıklı kadınların aksine, bizim çalışmamızdaki kontrol grubu iyi diferansiye tiroid kanseri tanısı almış kadın hastalardan oluşmaktadır.

Yaish ve ark. yaptığı çalışmada da RAI tedavisi almış, iyi diferansiye tiroid kanseri tanısı olan 30 kadın hasta çalışmaya alınmış. RAI doz miktarına göre gruplandırılan hastalarda 3., 6, 9 ve 12. aylarda temel AMH ölçümü sağlanmış. Hiçbiri daha önce RAI veya herhangi bir radyasyona maruz kalmamıştı. Hastaların yaşı 20 ila 45

yıl arasında değişmekteydi. Zaman içinde AMH seviyelerinde ve tüm zaman noktalarında anlamlı bir düşüş görülmüş. Özellikle RAI'den üç ay sonra, AMH bazal değerden%49 daha düşük olduğu anlamlı olarak saptanmış ( $1.9\pm 0.38$  vs.  $3.250\pm 0.56$  ng / mL tedaviden önce;  $p = 0.001$ ). Daha sonra, tüm grup için bir miktar iyileşme gözlenmiş, AMH seviyeleri dokuz ayda platolandı, bir yıl AMH konsantrasyonları hala taban çizgisinin %32 altında kaldı ( $p = 0.016$ ). Tüm grup için ek zaman noktalarındaki AMH değerleri, tedaviden 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla  $2.23\pm 0.43$ ,  $2.47\pm 0.47$  ve  $2.36\pm 0.47$  ng / mL idi. Deneklerin yüzde seksen ikisinde bazal seviyelerin altında nihai değerler vardı, öyle ki bir yıl serum AMH hala tedaviden önceki oranın%32 altındaydı ( $2.36\pm 1.88$  ng / mL;  $p < 0.005$ ). Üç ayda AMH azalmasıyla ilişkili olan sadece iki sürekli değişken kadının yaşı ( $r = 0.51$ ;  $p = 0.02$ ) ve menarş yaşıydı ( $r = 0.48$ ;  $p = 0.03$ ). Önemli olarak, RAI dozu, AMH azalması ile ilişkili değildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri sigara ve doğum kontrol hapları kullanmıyordu. Daha yaşlı hastaların (35 yaş ve üstü) üç ayda belirgin bir AMH azalması yaşama olasılıkları anlamlı derecede daha yüksekti ( $63.7\pm 18.5$ 'e karşı  $33.1\pm 29.2$ ;  $p = 0.01$ ) (77). Bizim çalışmamıza benzer tarafları RAI ablasyon tedavisi alan iyi diferansiye tiroid kanserli kadın hastaların over rezervleri olumsuz etkilenmişti ve RAI doz miktarının AMH üzerine etkisi anlamlı sonuçlanmamıştı( $p=0,073$ ).

Yine çalışmamızı destekler nitelikte sonuçları olan, 2018 yılında Türkiye'de Evranos ve ark. premenopozal dönemdeki RAI ablasyon tedavisi almış iyi diferansiye tirodi kanserli 33 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, RAI sonrası 3,6 ve 12. aylarda foliküler fazda AMH, FSH, LH VE E2 seviyelerine bakılmış. RAI ablasyon tedavisinden önce ortalama AMH seviyesi  $3.25$  ( $0.32-17.42$ ) ng/mL iken, RAI ablasyon tedavi sonrası 3,6 ve 12. aylarda sırası ile  $1$  ( $0.01-3.93$ ),  $1.13$  ( $0.08-6.12$ ), ve  $1.37$  ( $0.09-6.1$ ) ng/mL olarak tespit edilmiş. AMH seviyesinin RAI ablasyon tedavisi ile birlikte daha düşük seviyelere düştüğünü gözlemlemişler( $p=0,001$ ) (78). Bizim de çalışmamızda ovarian rezervi değerlendirmek için kullandığımız diğer parametrelerin (FSH, LH, E2) sonuçlarında RAI sonrasında anlamlı fark saptamadığımız gibi, Evranos ve arkadaşları da aynı parametreler üzerinde yaptıkları prospektif çalışmalarında anlamlı fark bulamamışlar( $p>0,05$ ). Çünkü FSH seviyeleri adet döngüsü sırasında değişir; bu nedenle, tekrarlanan FSH ölçümleri gereklidir. AMH seviyeleri ise daha karardır. FSH, E2 ve inhibin B dolaylı olarak yumurtalık rezervini yansıtır, ancak siklik varyasyon yumurtalık

rezervi ile korelasyonu zorlaştırır. Bizim ve diğer çalışmalarda olduğu gibi, ovaryan rezervi değerlendirirken FSH ve E2 seviyelerinde değişkenliğin olduğu ancak AMH seviyelerinin ise göreceli olarak daha kararlı olduğu bulundu. Tiroid kanseri olan premenopozal kadınlarda yaşa bağlı gonadal rezervin değerlendirilmesi için AMH düzeyinin ölçülmesi öneriliyor (79).

İyi diferansiye tiroid kanseri öyküsü olan menopoz öncesi kadınlarda yapılan bu çalışmamızda, ablatif RAI tedavisi tiroidektomi sonrası yapıldığında AMH düzeyleri vaka grubunda AMH düzeyi  $1,34 \pm 0,37$  ng/mL anlamlı olarak düşük bulunmuştu ( $p=0,001$ ), aksine Giusti ve ark yaptığı 34 RAI alan ve 23 RAI almayan, toplam 57 iyi diferansiye kanserli hastanın olduğu çalışmada AMH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış (80). Giusti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması vaka grubunda  $40,7 \pm 6,7$  ve kontrol grubunda ise  $41,6 \pm 7,4$  iken, bizim çalışmamızda ise vaka grubunda  $36,65 \pm 6,68$  ve kontrol grubunda  $35,10 \pm 7,96$  olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ve Giusti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bu farklılığa yaş ortalamalarının farklı olması, neden olmuş olabilir. Nitekim Lee ve ark. sağlıklı kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada, 38-40 yaş arasındaki kadınlarda ortalama AMH düzeyi  $2,3$  ng/mL iken, yaş aralığı 40-43 olan kadınların ortalama AMH düzeyi  $1,4$  ng/mL olarak bulunmuş (81). Bununla birlikte AMH, küçük döngüler arası, döngü içi değişkenlik ve kademeli yaşa bağlı düşüş gösterdiği için, ayrıca menopozdan sonra AMH seviyeleri saptanmamış (82,83).

Sonuç olarak, iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda RAI ablasyon tedavisi alan ve almayan gruplar arasında bazı önemli farklılıklar bulduk. Çalışmamızda saptanan RAI ablasyon tedavisi alan hastalarda AMH düşüklüğünün ovaryan rezervi değerlendirmede önemli bir parametre olabileceği ve RAI dozlarının AMH seviyesine etki etmediğini gösterdik. Yüksek riskli iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda RAI ablasyon tedavisi, nüks ve rezidü dokuyu önlemek için halen etkin bir tedavi metodu olarak kullanılmaktadır. Bu bulgulara RAI ablasyon tedavisi alan iyi diferansiye tiroid kanserli kadın hastaların üreme fonksiyonlarını ve ovaryan rezervin takibinde AMH seviyelerini analiz etmek klinisyenlere yol gösterebilir. Bu durumun değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak yeni çalışmalar konunun açıklığa kavuşmasında yardımcı olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

- 1- Şencan İ, Keskinılıç B, eds. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.
- 2- Dünya'da tiroid kanseri raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı  
Erişim:(<http://kanser.gov.tr/index.php/bilgidokumanlar/raporlar/159-tiroid>)Erişim tarihi:12.10.2019
- 3- Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, Harari A, Yeh MW. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):133-8.
- 4- Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
- 5- Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.
- 6- Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. *e-Medicine Specialities, Clinical Procedures, Anatomy*. 2008. [emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com)
- 7- Guyton AC: Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İn: Arthur C (ed). *Tıbbi Fizyoloji*.3.baskı. Nobel/W.B.Saunders. İstanbul. 2001; 2: 1293–1309.
- 8- Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. In: Sayek İ.(ed). *Temel Cerrahi*. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523–1524.



- 9- Negri E, Dal Maso L, Ron E et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999; 10:143-55.
- 10- Tai P, Mould RF, Pryszyzhnyuk AY, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology* 2003; 10:54-65.
- 11- Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)*. 2010 Apr-Jun;9(2):103-108.
- 12- Pacini F, Castagna MG. New insight in the follow-up strategies of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6 Suppl):36-39.
- 13- Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician*. 2011 Apr 15;83(8):933-938.
- 14- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (editors) *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
- 15- Nikiforov YE, Biddinger PW. Papillary Carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LS. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1 th Ed. Philadelphia: JB Lippincott 2009:160-214.
- 16- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of tumors of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press;2004.
- 17- McDougal IR. *The Thyroid Disease in Clinical Practice* 1.ed.Chapter 8. Published by Chapman & Hall London Cambridge 1992.)(Özata M. Suzuki S: Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:98-105.
- 18- Burinicardi F Charles et al. *Schwartz's principles of surgery*. In: Lal G, Clark HO. *Thyroid, parathyroid, adrenal*. McGraw Hill Company, 9th Edition, New York 2010:1343-1408.

- 19- Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:57-70.
- 20- Melmed S et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011: 440-475.
- 21- Lam, Alfred King-yin. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017—Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports*. 22(4):209-216, July/August 2017.
- 22- DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. Ed: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization of Tumours, Pathology&Genetics, Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France, 2004; 49-124.
- 23- Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Poorly differentiated “insular” thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans “wuchernde Struma.”. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:655-668.
- 24- Ghossein RA1, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL et al.: Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007 Jul; 17(7):655-661
- 25- Pillai S, Gopalan V, Smith RA, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94:64–73.
- 26- Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20:603–610.
- 27- BurinCARDI F Charles et al. Schwartz’s principles of surgery. In: Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. McGraw Hill Company, 9th Edition, New York 2010:1343-1408.
- 28- Suliburk J, Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *Surgical Clinics of North America* 2009; 89:1171-1191.

- 29- Casara D, Rubello D, Saladini G: Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Aging (Milano)* 1992; 4: 333-339.)(Lee SS, Ross SD, Mulder EJ. Overview of follicular thyroid cancer. 2012
- 30- Sayar I, Peker K, Gelincik I, et al. Clear cell variant of follicular thyroid carcinoma with normal thyroid-stimulating hormone value: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8:160.
- 31- Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer* 2013; 119:504–511.
- 32- Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:55–62.
- 33- Bishop JA, Wu G, Tufano RP, et al. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22: 690–694.
- 34- Bounacer A, Wicker R, Caillou B: High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997; 15:1263-1273.
- 35- D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 2004; 100: 1123-1129.
- 36- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr; 86(4):1447-63.
- 37- Bilimoria KY1, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP et al.: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007 Sep; 246(3):375-81.
- 38- Rustad WH, Lindsay S, Dailey ME: Comparison of the incidence of complications following total and subtotal thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116:109-112.

- 39- Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. J Nucl Med. 2005 Jan;46 Suppl 1:4S-12S.
- 40- Sarı O, Serdengeçti M, Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda I-131 tedavisinde yeni yaklaşımlar. Genel Tıp Derg 2002; 12(2):75-80.
- 41- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414
- 42- Oliveira MJ, de Oliveira, JMP. Treatment of differentiated thyroid carcinoma. In: Eary JF, Brenner W (ed). Nuclear Medicine Therapy. Informa Healthcare. New York, USA, 1st ed., 2007; pp 45-75
- 43- Silberstein EB. The treatment of thyroid malignant neoplasm. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM (ed). Nuclear Medicine. Mosby Elsevier. Pennsylvania, USA, 2nd ed., 2006; pp 1576-1587
- 44- Endokrin ve Radyonüklid Tedavi, Tiroid Hastalıkları Semineri, Türkiye Nükleer Tıp Derneği, Nükleer Tıp Okulu, 23-24 Mayıs 2009, Ankara.
- 45- National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma v.1.2005.
- 46- Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, buздаğı GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Franco FS, Smit J, Wiersinga W 2005 Papiller ve folliküler tiroid kanseri olan hastalarda cerrahi sonrası radyo iyot ( 131 I) kullanımı ve kalan ablasyon sorunu: konsensüs raporu. Eur J Endocrinol 153:651-659.
- 47- Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. Thyroid 1997; 7:107-113.
- 48- Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH (rhTSH) in thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol 2000;143:557-563.
- 49- Amdur RJ, Mazafferri EL. Essentials of thyroid cancer management. Springer, 2005; 5:267-280.

- 50- Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital Experience. *Br J Radiol* 1984;57:323.
- 51- Toft AD. Clinical practise. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:512-516.
- 52- Amdur RJ, Mazafferri EL. Essentials of thyroid cancer management. Springer, 2005; 5:263-266.
- 53- Berek JS. Novak Jinekoloji, 14. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2011; 176.
- 54- Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Foliculogenesis and Ovulation Induction. 1999:37-49
- 55- Scott R. T, Hofmann G. E, Oehninger S, Muasher S. J. Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1990; 54:297-302.
- 56- Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R et al. An elevated day 3 follicle stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996;65:588-93.
- 57- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995 Nov;64(5):991-4.
- 58- Picard J.Y., Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986; 83:5464-5468.
- 59- A. La. Marca and A. Volpe. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2009; 156:27-34.

- 60- Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müllerian ducts in the rat. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp* 1969; 58:1-19.
- 61- Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev* 2001; 22:657-674.
- 62- Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu. 2000:24-32, 101
- 63- Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211(1-2): 85-90.
- 64- Leidy LE, Godfrey LR, Sutherland MR. Is follicular atresia biphasic? *Fertil Steril* 1998; 70:851–859.
- 65- Haugen BRM, AlexanderEK, BibleKC, DohertyG, MandelSJ, NikiforovYE, PaciniF, RandolphG, SawkaA, SchlumbergerM, SchuffKG, ShermanSI, SosaJA, StewardD, TuttleRM M, WartofskyL 2016 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26:1–133.
- 66- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S & Volpe A.. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reproduction* 2007 Mar;22(3):766-71.
- 67- Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Müllerian- inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2000 Apr;73(4):859-61.
- 68- Trunnell JB, Marinelli LD, et al. 1949 The treatment of metastatic thyroid cancer with radioactive iodine; credits and debits. *J Clin Endocrinol Metab* 9:1138-1152, illust, pl.
- 69- Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F 2001 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3512–3515.

- 70- Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, Vallée G 1989 Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 69:186–190.
- 71- Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP 2008 A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors.
- 72- Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC 2004 Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:992–1000.
- 73- Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ 1976 Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with <sup>131</sup>I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 17:460–464.
- 74- Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Bardet S, de Vathaire F 2008 Therapeutic administration of <sup>131</sup>I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 49:845–852.
- 75- Bal C, Kumar A, Tripathi M, Chandrashekar N, Phom H, Murali NR, Chandra P, Pant GS 2005 High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:449–455.
- 76- F. Acibucu, D.O.Acibucu, Ö.B.Akkar, H.S.Dokmetas, Evaluation of ovarian reserve with AMH level in patients with well-differentiated thyroid cancer receiving radioactive iodine ablation treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 124, 593–596 (2016).

- 77- Yaish I, Azem F, Gutfeld O, Silman Z, Serebro M, Sharon O, Shefer G, Limor R, Stern N, Tordjman KM 2018 A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid* 28:522-527.
- 78- Evranos B, Faki S, Polat SB, Bestepe N, Ersoy R, Cakir B. The effects of radioactive iodine therapy on ovarian reserve: A prospective pilot study. [Thyroid](#). 2018;28(12):1702-1707
- 79- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A 2010 Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 16:113-130.
- 80- Giusti M, Mittica M, Comite P, Campana C, Gay S, Mussap M 2018 Anti-Mullerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 60:516-523.
- 81- Lee JE, Yoon SH, Kim HO, Min EG 2015 Correlation between the serum luteinizing hormone to folliclestimulating hormone ratio and the anti-Mullerian hormone levels in normo-ovulatory women. *J Korean Med Sci* 30:296-300.
- 82- D. Dewailly, C.Y. Andersen, A. Balen, F. Broekmans, N. Dilaver, R. Fanchin, G. Griesinger, T.W. Kelsey, A. La Marca, C. Lambalk, H. Mason, S.M. Nelson, J.A. Visser, W.H. Wallace, R.A. Anderson, The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update* 20, 370–385 (2014)
- 83-** A. Kruszyńska, J. Słowińska-Srzednicka, Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Meno- pause Rev.* 16, 47–50 (2017)