

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ YAPILAN TİROİD NODÜLLÜ
HASTALARDA NODÜL İÇİ VE SERUM IGF-1 (İNSULİN LİKE GROWTH
FACTOR-1) VE IGFBP-3 (İNSULİN LİKE GROWTH FACTOR BİNDİNG
PROTEİN-3) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayfer ALTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

ZONGULDAK

2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ YAPILAN TİROİD NODÜLLÜ
HASTALARDA NODÜL İÇİ VE SERUM IGF-1 (İNSULİN LİKE GROWTH
FACTOR-1) VE IGFBP-3 (İNSULİN LİKE GROWTH FACTOR BİNDİNG
PROTEİN-3) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayfer ALTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

ZONGULDAK

2013

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüseyin ENGİN olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmamın her aşamasında bilgi, birikimi ve katkılarıyla destek olan tez danışmanım Değerli Hocam Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU'na ve tez çalışmamın çeşitli aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen Değerli Ağabeyim Uzm Dr. Fatih KUZU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim tüm Asistan ve Uzman Doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman değer ve destek veren, her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama ve biricik kardeşime sonsuz kez teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteği ve varlığı ile beni hayata bağlayan her şeyim sevgili eşim Dr. Cafer ALTAŞ'a, tez çalışmamın her aşamasında engel olmak için elinden geleni yapan biricik kızım İrem'e sonsuz teşekkürler...

Bu tez, Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenen, 2012-20-00-04 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Tezin yapılmasına Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (28.03.2012/07-4)

Dr. Ayfer ALTAŞ

ÖZET

Altaş A . İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Tiroid Nodüllü Hastalarda Nodül İçi ve Serum IGF-1 (İnsulin Like Growth Factor-1) ve IGFBP-3 (İnsulin Like Growth Factor Binding Protein-3) Düzeylerinin Araştırılması , Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları , Uzmanlık Tezi : Zonguldak , 2013 .

Tiroid nodüllerinin etyolojisinde çevresel, genetik ve moleküler faktörler etkilidir. Moleküler faktörlerden en çok bilineni TSH (Tiroid Stimulan Hormon) olmak üzere, IGF-1, epidermal growth faktör ve immünglobulinler gibi etkili olduğu düşünülen moleküller vardır. TSH tarafından yapılan tirosit proliferasyonunda IGF-1'in aktif rol aldığı bilinmektedir. Uzun dönem büyüme hormonu yüksekliği olan hastalarda guatr gelişimi IGF-1'in mitojenik etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Büyüme Hormonu/ IGF aksı ile TSH arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda kanıt bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada benign ve malign tiroid tümörlerinde artmış IGF-1 düzeyi saptanmıştır. Çalışmamızda, tiroid glandında nodül bulunan ve biyopsi planlanan hastalarda nodül içi ve serum IGF-1 (insülin like growth faktör-1) ile IGFBP-3 (insülin like growth faktör binding protein-3) düzeylerini belirlemeyi ve elde edilen verilerle nodül arasındaki ilişkiyi analiz etmeyi amaçladık.

Olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek), klinik bulguları, tiroid fonksiyon testleri, rutin ultrasonografi ve sintigrafi verileri kaydedildi. Yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası aspirasyon materyalinde ve serumda, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile bakıldı. Klinik ve laboratuvar veriler patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, IGF-1 düzeyleri serumda belirgin yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Benzer şekilde serum IGFBP-3 düzeyleri nodül içi değerlerine göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$). Serum IGF-1 düzeyi ile nodül içi IGF-1 düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon gözlenmiştir ($p < 0,01$, $r = 0,42$). Kadın olguların serum IGF-1 düzeyi erkeklerden anlamlı yüksek saptanmıştır ($p = 0,028$). Tüm olgular içinde malignite oranı %3.75, opere edilenler arasında ise %23 olarak gözlenmiştir. Multinodüler olguların nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri tek nodüllü olgulara göre yüksek saptandı ($p = 0,043$). Nodül boyutu ile serum IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p = 0,042$, $r = 0,23$). Bu sonuçlar nodüler guatr patogenezinde IGF-1 ve IGFBP-3'ün etkili olduğu gösteren anlamlı bulgulardır.

Anahtar kelimeler: Nodüler guatr, IGF-1,IGFBP-3

ABSTRACT

Altaş A. The Fine Needle Aspiration Biopsy in Patients with Thyroid Nodules, IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1) and IGFBP-3 (Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3) Levels Inside of the Nodule and Serum, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2013.

Thyroid nodules are the most common thyroid disorder. Molecular, genetic and environmental factors play role in the etiology. From molecular factors, TSH(Thyroid Stimulating Hormon) and certain molecules such as IGF-1,Epidermal Growth Factor and immunoglobulins are thought to be effective. IGF-1 is known to play an active role in proliferation of tirosit by induction of TSH. Therefore, it is accepted that development of goiter in patients with long term elevation of growth hormon is associated with the mitogenic effect of IGF-1. There has been found a lot of evidence that there is an interaction between Growth hormone/ IGF axle and TSH. Elevated IGF-1 levels have been detected in benign and malign thyroid tumors in many clinical researchs. In our research, we aimed to dedicate inside of nodule and serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in patients who have nodule in their thryoid glands and planned to get biopsy and analyse the interaction between the data acquired and nodule.

The demographyc data (age, sex, profession,), clinical findings, thryoid function tests, routine ultrasonography, scintigraphy data of cases were recorded. After performing fine needle aspiration biopsy, IGF-1 and IGFBP-3 levels were tested in serum and aspiration material by ELISA method. Clinical and laboratory data were compared with pathology results.

In our research, IGF-1 levels in serum were found significantly higher ($p < 0,01$). Similarly, serum IGFBP-3 levels were found significantly higher than inside of nodule ($p < 0,01$). A positive correlation between serum level of IGF-1 and inside of nodule level of IGF-1 were observed ($p < 0,01$, $r = 0,42$). Serum level of IGF-1 of women patients were found significantly higher than men ($p = 0,028$). Malignancy rate was 3,75 % in all cases and 23% in operated cases. Inside of nodule levels of IGF-1 and IGFBP-3 of cases with multinodules were higher than cases with single nodule ($p = 0,043$). A positive correlation between the size of nodule and serum levels of IGFBP-3 was detected ($p = 0,042$, $r = 0,23$). These findings indicates that IGF-1 and IGFBP-3 are effective at pathogenesis of nodular goiter.

Key words: Nodular goiter, IGF-1, IGFBP-3

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ	x
GRAFİK DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Anatomisi	3
2.2. Tiroid Hormonları	4
2.2.1. Tiroid Bezi Yapısı ve Fonksiyonu	4
2.2.2. Tiroid Bezi Üzerinde Etkili Olan Hormonlar	4
2.2.3. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	6
2.2.4. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri.....	7
2.3. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Neoplazileri	7
2.3.1. Nodüler Guatr	7
2.3.1.1. Nodüler Guatr Patogenezi ve Onkogenezi.....	8
2.3.1.2. Guatr Oluşumunu Modüle Eden Faktörler	10
2.3.1.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3)	12
2.3.2. Tiroid Maligniteleri	19
2.4. Tiroid Bezi Patolojilerinde Tanı	21
2.4.1. Tiroid Ultrasonografisi	21
2.4.2. Tiroid Sintigrafisi	23
2.4.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	23
2.4.3.1. Biyopsi Yapılması Gereken Nodüller.....	24
2.5. Histopatolojik Tanı.....	25
2.6. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi.....	27
2.6.1. Cerrahi Tedavi	27

2.6.2. Medikal Tedavi	28
2.6.3. Radyoaktif İyot Tedavisi	29
2.6.4. Perkütan Etanol Enjeksiyonu ve Laser Fotokoagülasyon	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER.....	57
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	57
Ek 2: Olgular ve Tüm Verilerinin Tablosu	58

KISALTMALAR

IGF	: insülin like growth factor
IGFBP	: insülin like growth faktör binding protein
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
T4	: Tiroksin
T3	: Triiodotironin
MNG	: Multinodüler guatr
DNA	: Deoksiribonükleikasit
RNA	: Ribonükleikasit
TNM	: Tümör-lenf nodu-metastaz
GH	: Büyüme Hormonu
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
TR	: Tiroid hormon reseptorleri
TRab	: Tiroid reseptor antikorları
EGF	: Epidermal growth faktör
HGF	: Hepatosit growth faktör
m-RNA	: Haberci Ribonükleikasit
PDGF	: Platelet deriveted growth faktör
FGF	: Fibrosit growth faktör
VİP	: Vazoaktif intestinal peptid
TGF	: ‘Transforming growth factor’ (Transforme edici büyüme faktör)
BP	: Bağlayıcı proteinler
RIA	: Radyoimmunassay
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
USG	: Ultrasonografi
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PTC	: Papiller tiroid karsinomu

MTC	: Medüller tiroid karsinomu
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
SGOT	: Serum glutamik oksalasetik transaminaz
SGPT	: Serum glutamik pürivik asit transaminaz
ELISA	: Enzim-linked immunosobent assay
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Guatr Derecelendirmesi	8
Tablo 2: Tiroid Folikül Hücre Proliferasyonu Sinyal Aktarımında Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkileri.....	10
Tablo 3: Tiroid Nodülünde malignite riski	25
Tablo 4: Bethesda Sınıflaması	26
Tablo 5: Tiroid Tümörleri Sınıflaması.....	27
Tablo 6: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri	29
Tablo 7: Çalışma grubundaki bireylere ait demografik ve klinik özellikler	33
Tablo 8: Çalışmaya alınan olgulara ait İİA sitolojisi ve histopatoloji sonuçları.....	34
Tablo 9: Tiroid nodüllerine ait özellikler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları ile laboratuvar analizlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 10: Olgulara ait ince iğne aspirasyon sitolojisi, cerrahi işlem ve histopatoloji sonuçları ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ...	36
Tablo 11: Olgulara ait yaş, VKİ, nodül boyutu, serum ve nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 sonuçlarının korelasyon analizi.....	37

GRAFİK DİZİNİ

Grafik

Sayfa

- Grafik 1: Tiroid nodül boyutu ile serum IGFBP-3 düzeyi korelasyon analiz grafiği 38
Grafik 2: Serum IGF-1 ile nodül içi IGF-1 düzeyi korelasyon analiz grafiği..... 38

1. GİRİŞ

Tiroid bezinin büyümesi (guatr) ülkemizde sık rastlanan bir endokrin problemdir. Günümüzde hangi moleküler mekanizmanın bazı follikül hücrelerinin büyümesini uyardığı veya niçin bu sürecin normal tiroide karşın nodüler guatrda meydana geldiği bilinmemektedir. En çok kabul edilen hipotez uzun süreli Tiroid Stimulan Hormon (TSH) uyarısının tiroide büyümeye yol açtığıdır (1). Büyüme uyarısı iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immünglobulinler ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden gelebilir (2).

İnsulin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I), 1978 yılında keşfedilmiş ve farklı doku ve organlarda çeşitli etkilere sahip olan önemli bir hormondur. Dolaşımında bulunan IGF-I'in çoğu karaciğerde üretilerek diğer dokulara taşınır ve endokrin hormon olarak görev yapar (3). Dolaşımında ve dokularda IGF-I kendisine ait farklı IGF bağlayıcı plazma proteinlerine sıkıca bağlanır. Bu durum IGF-I'in dolaşımında yarı ömrünü uzatır. Bu bağlayıcı proteinlerin hepsi plazmada var olup IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3), dolaşımdaki bağlanmanın % 95'inden sorumludur (4-5-6-7).

Tiroid hormonlarının, IGF-I ve IGFBP-3 düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. In vitro ortamda IGF-I, normal tiroid folliküler hücrelerin gelişiminde ve fonksiyonunda önemlidir (8). Tiroid bezinde IGF-I fibroblastları, folliküler hücreleri ve endotel hücreleri stimule eder. IGF-I ve TSH arasındaki etkileşim folliküler hücre büyümesi ve fonksiyonunun stimülasyonu için gereklidir. Ayrıca TSH, IGFBP-3 sekresyonunu inhibe eder. Tiroid bezi fonksiyonlarının inhibitörleri IGFBP-3 sentezini genellikle artırır (9). Özellikle IGF - 1, TSH tarafından yapılan tiroisit proliferasyonunda aktif rol alır (10). Ayrıca IGF-1, otokrin mekanizma ile de tiroisit proliferasyonunda rol alır. Yapılan bazı çalışmalar, IGF-1'in TSH'nın folikül hücreleri üzerindeki proliferasyon etkisi için bir kofaktör olduğunu ve TSH ile sinerjik etki ile tiroisit proliferasyonunu uyardığını savunmaktadırlar (11,12).

Yakın dönemde yapılan birçok çalışmada selim ve habis tiroid tümörlerinde artmış IGF-1 üretimi tespit edilmiştir (13,14). Çeşitli tümörlerin patogeneğinde; IGF-1 mutajenik ve anti-apoptotik özellikleriyle yer alır(15). Ancak IGF-1'i tiroid neoplazilerinde in vivo olarak gösteren sınırlı sayıda veri mevcuttur (16).

Bu prospektif çalışmadaki amaç, tiroid glandında nodül bulunan ve biyopsi planlanan hastalarda nodül içi ve serum IGF-1 (insülin like growth faktör-1) ve IGFBP-3 (insülin like growth faktör binding protein-3) düzeylerini belirlemek, elde edilen verilerle tiroid nodül oluşumuna sebep olan faktörlerle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Anatomisi

Yenidoğanda ortalama 1.5 gr ağırlığında olan tiroid 16 yaşına kadar büyüyerek erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığına ulaşır. Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir (10). Endokrin bezlerin en büyüğü olup, farinks, larinks, özefagus ve trakeanın anterior ve lateral yüzeylerini sarar. Tiroid, iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur. Her bir lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, isthmusun kalınlığı 0.2-0.6 cm'dir. Her bir lob trakea lateralinde yer alır; superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur (17). Toplumda yaklaşık %80 oranında koni seklinde piramidal lob bulunur ve genellikle isthmus ve hiyoid kemik arasında yer alır (18).

Tiroid yüzeyden derine doğru; deri, süperfisyel fasya (platisma dahil), derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Tiroid cerrahisi sırasında rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede yaralanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (19).

Normal tiroid dokusu yumuşak, açık kırmızı rengine olup, ince bir kapsülle sarılıdır. Bağ dokusundan oluşan bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanır ve organın stromasını oluşturur. Bu, tiroid bezinin gerçek kapsülü olarak adlandırılır. Bunun dışında yalancı kapsül (ya da cerrahi kapsül) bulunur ve bu doku, derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısıdır (18,20). Pretrakeal fasya tiroid bezinin anterior ve lateralinde kalın ve iyi gelişmiş olmasına rağmen, posteriorda ince ve gevşektir. Bu nedenle tiroid bezi sıklıkla posteriora doğru büyür (14). Pretrakeal fasya her iki tiroid lobunun posteriorunda kalınlaşarak lobları krikoid kartilaja sabitleştirir; bu kalınlaşan bölüme Berry ligamanı adı verilir. Yalancı kapsül tiroidektomi sırasında çıkarılmaz (20).

Süperior paratiroid bezler tiroidin gerçek ve yalancı kapsülü arasında yer alırken, inferior paratiroid bezler tiroidin parankiminde, gerçek ve yalancı kapsül arasında ya da yalancı kapsül dışında yer alabilmektedir (21).

2.2. Tiroid Hormonları

2.2.1. Tiroid Bezi Yapısı ve Fonksiyonu

Tiroid fibroz bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobcuk oluşumuna neden olur. Bu lobcuklardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı kuboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (22).

Follikül hücresine tirosit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir (23). Bu hücelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve tiroid stimulan hormonunun (TSH) etkisi altındadır (24). B hücresi çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir (24,25).

2.2.2. Tiroid Bezi Üzerinde Etkili Olan Hormonlar

Tiroid bezinde hormon üretim ve salgılanması beyinde hipotalamustan salgılanan bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormonların (TSH) kontrolü altındadır (26).

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH), hipotalamusun paraventrikuler nukleuslarında bulunan parvoselluler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir (27). ProTRH, 29000 d molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir. TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak; TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır ve hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarındadır (28).

Tiroid stimulan hormon, glikoprotein yapısında bir hormon olup anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. Yaklaşık 28000-30000 d arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. İki polipeptit zincirinin kovalan olmayan bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile 92 aminoasitten (α) ve 118 aminoasitten (β) meydana gelmiştir. TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları ise baskılayıcı etkiye sahiptir (29). TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir. TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin; T3), tiroksin (3',5'-3,5 tetraiyodotironin; T4) hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar; TSH'nin tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (26,30).

2.2.3. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonlarının en önemli işlevi beyin, dalak, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf nodları ve testisler gibi birkaç organ dışında hemen bütün dokuların metabolizma hızını artırmasıdır. Diğer önemli etkisi, ergenlikten önceki dönemde büyümeyi uyarmasıdır. Ayrıca süt verimi ve üreme üzerine yararlı ve düzenleyici etkileri de vardır. Tiroid hormonları bütün bu etkilerini doğrudan yada dolaylı olarak gösterir. Dolaylı etkilerinin önemli bir bölümü diğer hormonların salınımını, yıkımını ve hedef hücrelerin hormonlara duyarlı hale gelmesini düzenleme biçiminde olmaktadır. T3 ve T4, bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır (31). Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Hücrede çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak protein yapımını düzenler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar, membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler. Tiroid hormonları büyüme, gelişmeyi sağladığı gibi çeşitli metabolizmalar üzerinde farklı etkilere de sahiptir (15). Hücrelerde büyüme hormonu reseptörlerinin oluşumu ve sayısını arttırmaktadır. Hücre enzim sistemlerini düzenlemektedir. Hücre zarında aktif iyon taşınımını artıran etkisi de bulunmaktadır (33). Gelişim sırasında tiroid hormonları büyüme, gelişme ve farklılaşmayı stimüle eder. Etkileri direkt, indirekt ya da serbest olabilir (32). Bu hormonlar protein sentezi ve mRNA üzerinde önemli etkiye sahiptirler. Yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum trigliserid düzeyini azaltmaktadır. Kolesterolün barsaklardan emilimini azaltarak, safra asitlerinin üretimi artırılarak, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) dönüşümünü etkileyerek, serum kolesterol düzeyinin azalması sağlanmaktadır (34).

2.2.4. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif difüzyonla membrandan geçer. Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla; aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir. Sitoplazmaya girdikten sonra tiroid hormonları etkilerini, ligand bağlayıcı transkripsiyonel faktörler içeren, nukleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. TR, steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden, bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir (35). TR'leri T3'e bağlanır. Tiroid bezinden salınan T4 hormonu TR'lerine düşük afinitede bağlanması sebebiyle inaktif prohormon olarak düşünülmektedir. Aktif ve inaktif yollarla T4'un periferik metabolizması aktif reseptör T3'in ve tiroid aktivitesinin düzenlenmesinde çok önemlidir. Böylece T4'un metabolizması aktif T3 reseptörünün üretimi sonucu periferik dokularda tiroid bezi tarafından sentezlenir (32). TR'lerinin 17 ve 3. kromozomları üzerinde kodlanan, ayrı genlerde üretilen TR α ve TR β olarak adlandırılan iki izoformu bulunmaktadır. TR α geninin RNA transkripti her biri iki protein kodlayan iki olgun mRNA oluşturan, aminoasit kalıntılarında elde edilen TR α -1 ve c-erbA α -2 olarak adlandırılan iki izoformu bulunmaktadır. Yapısında 122 aminoasit karboksil kısımları içermesi sebebiyle c-erbA α -2, T3'e bağlanmaz. Bunlar, TR elementlerine (TRE) bağlanır ve bağlanması tamamlandığında tiroid hormon aktivitesinin bir inhibitörü olarak görev yapar (35).

2.3. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Neoplazileri

2.3.1. Nodüler Guatr

Guatr klinik olarak tiroid bezinin büyüyüp, genişlemesi olarak tanımlanır. Fonksiyonel ve yapısal büyüme bir veya birden fazla bölgede olabilir. Tiroid bezindeki büyüme tiroidit, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid malignitesi gibi nedenler olmadığı takdirde genellikle basit nodüler guatr olarak tanımlanır.

Tiroid nodülleri palpasyonla kadınlarda ortalama%10, erkeklerde ise %2 civarında tespit edilmektedir. USG kullanıldığında ise bu oran %50'nin üzerine çıkmaktadır(36).

Tablo 1: Guatr Derecelendirmesi (37).

EVRE	
0	Palpasyon ve gözlemlenilen guatr yok
1	Palpasyonla fark edilebilen guatr
1A	Guatr yalnız palpasyonla fark edilebiliyor
1B	Guatr palpasyonla var, boyun ekstansiyonda gözle de görülebiliyor
2	Boyun normal pozisyonda iken görülebiliyor
3	Uzaktan görülen belirgin guatr

Etiyolojide; genel olarak iyot eksikliği en büyük etkidir. Diğer risk faktörleri ise; sigara kullanımı, doğal guatrojenler, emosyonel stres, ilaç ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir (38). Tiroid nodüllerinin doğal gelişimi tam olarak anlaşılamamıştır. Framingham' ın araştırmasında tiroid nodül insidansı yılda %0,1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada atfedilen risk ise yaşam boyunca %5-10 arasında değerlendirilmiştir. Tiroid nodülleri genel olarak 5 tipe ayrılır: Bunlar; 1)- Hiperplastik, 2)- Neoplastik, 3)- Kolloid, 4)- Kistik, 5)- Tiroiditik olarak sınıflandırılır.

2.3.1.1. Nodüler Guatr Patogenezi ve Onkogenezi

Günümüzde hangi moleküler mekanizmanın tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı veya niçin bu sürecin normal tiroide karşın multinodüler guatrda meydana geldiği, bilinmemektedir. Ancak otonom çoğalan folikül hücrelerinin bir varsayımına göre fetal tiroid dokusu kalıntıları olduğu ve bunların da TSH baskılanmasına rağmen fetal tiroidin proliferasyonunu uyardığı sanılmaktadır. Tiroid dışı faktörler ve guatrojenler, bu tip folikül hücrelerinin intrinsek ve anormal büyüme potansiyeline tesir edebilir ve bu nedenle nodüler büyümeyi hızlandırır. En çok kabul edilen hipotez de TSH'nın uzun süreli uyarısının tiroide büyümeye yol açtığıdır. Diğer taraftan guatr büyümesinde insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü ve immünoglobulinler de etkili olabilirler (1).

Kabul gören diğere bir hipotez de her bir tirostitin büyüme potansiyeli ve fonksiyonundaki heterojenitedir (41). Multinodüler guatrın karakteristik bir özelliğı de önemli bir büyüme, yapısal ve işlevsel bölgesel heterojenite göstermesidir. MNG'deki heterojenitede çok sayıda faktör etkilidir. Normal folikül hücrelerinin esas heterojenitesi kendi soy hücrelerinin yüksek değışken özelliklerini belirleyebilir.

Normal folikül epitel hücreleri büyüme potansiyelinde, peroksidaz içeriğinde ve tiroglobulin iyotlanma kapasitesinde önemli farklılıklar gösterirler. Artmış büyüme potansiyeli olan soy hücreleri hızlı bir şekilde ya otonom olarak veya TSH gibi dış uyarıma bağılı olarak bölünürler. Süratli bölünme ve büyüme hızı gösteren folikül epitel hücreleri klinik olarak tiroid nodüllerine yol açar. Otonom büyüme işlevi olan hücreler, çok sayıda olduklarında TSH yokluğunda bile bölünerek çoğalırlar.

MNG'deki tiroid nodülleşmesini uyaran ikinci mekanizma ise tiroid içerisinde foliküler nekroz ve kanama sonucu fibröz doku oluşumudur. Son olarak; nodül oluşumu tek bir soy hücrelerinde somatik mutasyonlar sonucu gelişebilir. Tiroid folikül hücrelerinde gelişebileceğı bilinen somatik mutasyonları ras onkogeni, guaninnükleotid proteinleri ve TSH reseptör geni mutasyonları oluşturur.

Nodül morfolojisi ve işlevi arasında herhangi bir bağlantı yoktur. Ayrıca nodül çapı ve depolanan tiroglobulin miktarı, serum tiroid hormon düzeyleri ve iyotun metabolizma için işlevsel kapasiteyle herhangi bir ilişki göstermez(37). Folikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Büyüme uyarısı iyot yetersizliğine bağılı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immünglobulinler ve diğere bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden gelebilir. Büyüyen tiroid dokusuyla da multipl nodül gelişimi arasında hemen hemen değışmez bir ilişki vardır. Büyüme ve nodül gelişimini uyaran en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğı vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Tiroid hücrelerinin büyümeleri birçok hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Bu faktörlerin hücredeki özgül reseptörlere bağlanmaları hücre içi sinyal aktarım sistemlerinin aktivasyonuna neden olur.

Son dönemde yapılan çok sayıda çalışma tiroid hücre büyümesi ve fonksiyonunun fizyolojik kontrolünde trofik faktörler arasında kompleks bir ağı işaret eder. Bu faktörler etkilerini ikincil mesajcı sistemler aracılığı ile yaparlar (37). Literatürde, tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörlerinin (IGF-1, EGF, Erb-B2 ve hepatosit büyüme faktörü) anormal ekspresyonunun tiroid kanserlerinin biyolojik davranışlarını etkilediğine dair çalışmalar vardır (37).

Tablo 2: Tiroid Folikül Hücre Proliferasyonu Sinyal Aktarımında Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkileri (37).

UYARAN	STİMÜLATÖR	İNHİBİTÖR
HORMONLAR	TSH Östrojen Hcg (Human Koryonik Gonadotropin) Büyüme Hormonu	Katekolaminler (a2 adrenerjik) Somatostatin
BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)	HGF (Hepatosit Growth Faktör) PDGF (Platelet Derivated Growth Faktör) EGF (Epidermal Growth Faktör) TGF a (Trombosit Growth Faktör alfa) IGF I-II (İnsülin Like Growth Faktör) FGF (Fibrosit Growth Faktör)	TGF β (Transforming Growth Factor β)
DİĞER	VİP (Vazoaktif İntestinal Peptid)	

2.3.1.2. Guatr Oluşumunu Modüle Eden Faktörler

Tiroid Stimulan Hormon: Folliküler hücre fonksiyonlarında ve proliferasyonunda TSH'ın rolü yoğun bir tartışma konusu olmuştur. TSH reseptör yapısının ve TSH'nın G proteinleri ve CAMP kaskadı ile IGF reseptör ailesi intraselüler efektör sistemi ile bağlantısının anlaşılmasından sonra TSH'nın birçok guatrdaki belirgin patolojik rolü geniş olarak kabul edilmiştir (46-47). TSH aracılı tiroid fonksiyonlarının regülasyonunun ve IGF-1,FGF,EGF gibi büyüme faktörlerinin tiroide olan 'growth' etkisinin belirlenmesi hormon biosentezi

defektleri, ileri iyot eksikliği gibi yüksek TSH seviyeleri ile birlikte bulunan guatrı büyük ölçüde açıklar (47-48).

Ötiroidlerde guatr büyüklüğü ile TSH seviyeleri arasındaki negatif korelasyona sadece orta düzeyde iyot eksikliğinde ve yeterli iyot desteği verildiğinde rastlanmaktadır. Klinik gözlemler supresif T4 tedavisine rağmen non-toksik guatrın geliştiği vakalarda TSH supresyonunun diğer mekanizmalardan daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca T4 ün kendisinin de tiroid folliküler hücrelerde proliferatif etkisi olduğu düşünülmektedir.(48)

İYOT: Düşük iyot seviyeleri growth stimuluslara tiroid sensitivitesini direk olarak değiştirmektedir. Bu etki muhtemelen iodolipidler gibi organik iyot bileşiklerince oluşturulur ve durum iyot eksikliğinin neden olduğu TSH seviyelerindeki artıştan bağımsızdır (47).

IGF-1(İnsülin Like Growth Faktör-1): IGF-1 tiroid folliküler hücre proliferasyonu ve nodül transformasyonunu etkileyebilir. Çünkü nodüler guatrda IGF-1 ve reseptörleri değişken dağılım paterni gösterirler. Akromegalili hastalarda IGF-1'in yüksek bulunması ve bu hastalarda multinodüler guatr gelişimi IGF-1'in guatrogenz yapıcı etkisini açıklar (109-110). Ayrıca ileri iyot eksikliği olmasına rağmen IGF-1 seviyelerinin düşük bulunduğu pigmelerde guatr prevalansı düşüktür (48).

Tiroid Growth Stimülan İmmunglobülinler: Tiroid stimülan immunglobülinlerin graves hastalığındaki önemine rağmen non-toksik guatlarda spesifik tiroid gelişimini stimüle edici immunglobülinlerle ilgili aşık deliller bulunmamıştır (47).

Çeşitli Growth Faktörler: Pek çok deneysel çalışmada EGF, TGF, PDGF, FGF ve sitokinler gibi guatr gelişimini kontrol eden folliküler hücre proliferasyonunu düzenleyen büyüme faktörleri belirlenmiştir (111,112). Ancak bunlar türlere ve deneysel sistemlere göre değişiklikler göstermektedir. Aynı zamanda bunların insanlardaki etkileri hala belirsizdir. Peptid yapılı Growth Faktörler:

1. İnsülin Like Growth Faktörler (IGFs: Somotomedinler)

2. Epidermal Growth Faktör (EGF: Transforming Growth Faktör Alfa)
3. Transforming Growth Faktör Beta (TGF Beta)
4. Platelet Derived Growth Faktör (PDGF)
5. Fibroblast Growth Faktör (FGF)
6. Nerve Growth Faktör (NGF)'dir.

2.3.1.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3(IGFBP-3)

İnsülin Like Growth Faktör (IGF) peptik ailesi, bağlayıcı proteinler (BP) ve reseptörler normal insan büyüme ve gelişmesinde önemli parametrelerdir (113). Radyoimmünassay (RIA) reseptör assay, rekombinant DNA teknolojisini içeren modern tekniklerin kullanım alanına girmesi ile birlikte büyüme ve gelişmede IGF'nin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Normal fonksiyonların değerlendirilmesi yanında bu teknik olanaklar, büyüme ve gelişme retardasyonu, akromegali çeşitli hormonal bozukluklar, diabetes ve malignite gibi patolojik durumlarda reseptörler, BP ve IGF gibi büyüme faktörlerinin araştırılmasını sağlamıştır (109-111-114).

İnsülin benzeri büyüme faktörünün etkisi: Peptid grubu içerisinde yer alan IGF'ler hücre bölünmesini inhibe veya stimüle edebilirler. Mitotik etkisi yanında, bu etkiye sahip olmadan hücre diferansiyasyonu ve hipertrofisine yol açan etkinliğe de sahiptir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü yapısal olarak insüline benzemekle birlikte insan ve diğer vertebralılar da normal gelişme ve büyümede primer rol oynarlar (48). Longitudinal büyümede growth hormon (GH), etkisini IGF-1 aracılığı ile oluşturur (48-115). Karaciğerde büyük oranda IGF sentez edilmektedir (116). Araştırmalar gelişmenin değişik evrelerinden tüm dokularda olmamakla birlikte çok sayıda dokuda IGF-1, IGF-2 veya her ikisinin ekspresyonunu ortaya koymuştur (113-48-114). Longitudinal büyümedeki endokrin etkisi ile birlikte bir çok dokuda diferansiyasyonu etkileyerek lokal büyüme hormonu gibi etki etmektedir (113-115).

İnsülin benzeri büyüme faktörünün Yapısı: 1957'de Salmon ve Daughadag tarafından GH'un in vivo büyüme etkisinin direkt olmadığı, somatomedinler olarak bilinen peptid büyüme faktörlerinin aracılığıyla olduğunu bildirmiştir. IGF peptid ve

reseptör tayini yapılmadan önce proinsülin hormon benzerliğinden dolayı, proinsülin turediği göz önüne alınmıştır.

İnsülin'in gıda alımı ile peryodik-episodik organizma ilişkisi var iken IGF'ler çoğu hücre alanı replikasyonunda rol alır. Benzer olarak da insülin reseptörlerinin IGF-1 reseptörlerinden turediği düşünülmektedir.

Yaş, seks, vücut kompozisyonu, nutrisyonel tablo, GH sekresyonu gibi birçok fizyolojik değişken insanda plazma IGF-1 konsantrasyonunu regüle etmektedir. İlave olarak minör değişkenler, tiroksin, prolaktin, plasental laktojen (gebelik sırasında), östrojen ve androjen'dir. Ciddi sistemik hastalıklarda da plazma IGF-1 konsantrasyonu değişebilir.

Büyük oranda GH'a bağımlı olan IGF-1, GH dan bağımsız olarak da izole edilmektedir. IGF-2, yapısal olarak IGF-1'e benzemek ile birlikte GH'a çok az bağımlılık gösterir (113).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, 7 aminoasitlik 3 zincir içi disülfid bağ içeren bir polipeptittir. IGF-2 67 aminoasitlik IGF-1'e benzeyen bir polipeptittir. IGF-1 ve IGF-2 insan proinsülin A ve B zinciri ile büyük oranda benzerlik göstermekle birlikte C peptidi ile tamamen farklıdır ve karboksil terminalinde kendine özgü D zinciri içermektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2'nin son şekle ulaşması için hormonun preproformuna post transizyonel olarak karboksi terminalinde IGF-1 için 35 aa, IGF-2 içinde 89 aa'lık bir peptit yapısı ilave olması gerekir.

İnsülin benzeri büyüme faktör geni: IGF-1 ve 2'nin her ikisi de tek kopya genidir. Prepro IGF-1, 12. kromozonun kısa kolunda prepro IGF-2 11. kromozomun kısa kolunda proinsülin geninin proksimalinde yer alır. IGF genlerinin sellüler onkojenler ile yakın bağlantısı vardır (113).

İnsülin benzeri büyüme faktör geninin regülasyonu: IGF geni bir çok dokuda ekspresyonun yapılmakla birlikte kandaki IGF'in büyük kısmı karaciğerden kaynaklanmaktadır .(113-117) IGF'ler birçok dokuda depolanmakla birlikte en yüksek doku düzeyi karaciğerdedir.

Fetusta IGF-2'nin transkripsiyonu, IGF-1'den aşikar olarak daha belirgin iken postnatal olarak IGF-1 belirgin hale gelir. Hipofizektomili farelerin karaciğerinde azalan

IGF mRNA'nın, GH replasmanı ile 4 saat gibi kısa bir süre içinde normal seviyesine ulaştığı gösterilmiştir (118-119).

Büyüme hormonu / Growth Hormon (GH), karaciğer ve birçok dokuda IGF'in üretimini kontrol eder (116). Endometrium gibi dokularda GH üretim etkinliğini östrojen hormonu sağlamaktadır. Bu benzer IGF üretim etkinliği ACTH, Anjiotensin 2, adrenaldeki FGF, gonadlardaki gonodotropinler, yaralanma, nutrisyonel durum ve diğer bir takım hormonlar ile de sağlanır (121).

İnsitu hibridizasyon çalışmalarında, IGF geni insan fetal dokusunda incelendiğinde konnektif ve mezanşimal orjinli dokularda epitel hücrelerinden daha yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur. IGF depolanma yeteneği olmaması sonucu sentez edildikten hemen sonra ekstrasellüler sıvı içerisinde parakrin özelliği olan yakın hücrelerin reseptörleri ile verilir. Böylece serumdaki IGF-1 tüm dokulardan daha yüksek oranda bulunur.

Büyüme hormonu ve IGF: IGF-1'in plazma kontrolünde önemli değişkenlerden biri GH'dur. GH eksikliği olan çocuklarda normal çocuklarla karşılaştırıldığında GH düzeyi anlamlı olarak düşüktür. Replasman tedavisi ile IGF-1 değeri normal seviyeye gelir (102). 6-18 yaşları arasında IGF-1 testi GH'ü değerlendirmek açısından çok önemlidir. Fakat büyüme retardasyonunu değerlendirmede IGF-1 düzeyi teşhis için, malnütrisyon, hipotiroidizm, böbrek yetersizliği gibi tablolarda da subnormal düzeyde olduğundan tek başına yeterli değildir (120).

Parsiyel GH eksikliği bulunan çocuklarda provakatif test sonuçları normal bulunmakla birlikte, düşük olan 24 saatlik GH seviyesi nedeni ile IGF-1 düzeyi de düşük saptanır (123).

Büyüme hormonu eksikliği saptanan çocukların tedavisini izlemekte IGF-1 düzeyi büyüme oranı ile karşılaştırıldığında anlamlı kolerasyon saptanmamıştır. Böylece tedavi sırasında IGF-1 düzeyi yükselmekle birlikte büyüme oranını önceden tahmin etmemize olanak vermez.

Yaş ve IGF: Yaş GH ve IGF-1 ilişkisinde IGF-1 düzeyini belirlemede yaş major bir değişkendir (113-120). Normal erişkinde IGF-2 konsantrasyonu, IGF-1'den

daha yüksek olmasına rağmen hormonal ve nütrisyonel değişkenliğe IGF-1, IGF-2'den daha iyi cevap verir (113).

İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2 fetal doku ve kord kanında çok düşük olmakla birlikte pubertenin başlamasından önce çok yavaş olarak yükselir. IGF-1, puberte başlangıç ve ortasında normal erişkin değerinin 2-3 katına kadar yükselir ki bu değer akromegalilerde görülen değere eşittir. IGF-2, çocukluk döneminden sonra yaşamın ilk yıllarında belirgin oranda düşer ve adolesanda yükselme olmaz (113).

İnsulin benzeri büyüme faktörü-1'deki azalma puberteden sonra üçüncü dekata kadar daha hızlı (2,5 kat azalma), 3-8 dekatlarda daha yavaş (2 kat) olur. Bu azalma hipofizdeki yaş ile birlikte GH sekresyonundaki azalma ile ilişkilidir (116). Bu nedenle yaş ile GH ilişkisi bilindiğinden GH eksikliğinde IGF-1 test olarak kullanıldığında yaş ile düzeltilmiş sınırların kullanılması gereklidir.

Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesinde IGF-1 Düzeyi: IGF, nutrisyonel durumun değerlendirilmesi ve nutrisyonel desteğin izlenilmesinde de kullanılabilir (124). Ciddi protein-kalori malnütrisyonda GH ve IGF düzeyleri arasında negatif korelasyon oluşur. GH seviyesi akromegalik seviyeye ulaşmakla birlikte, IGF seviyesi ölçülemeyecek kadar düşük değerdedir. Bu bulguların değerlendirilmesi IGF protein sentezini stimüle ederken, GH'nun ise büyümede protein sarfını önlemekle birlikte anti-insülin etkisiyle direkt lipolizi arttırmasıyla yapılabilir (121).

Normal kişilerde 10 günlük açlık sonrası, plazma IGF değeri %70 azalır. Yeniden beslenmeye başlanılmasının 8. gününde bu seviye normal değerine ulaşır. Bu cevap hem protein hem de enerji alımı ile belirlenmektedir. Protein içeriği değiştirilmeden (ideal vücut ağırlığı için 0.8 gram/kilogram), kalori içeriği total %50 azaltılan nutrisyonel tablo sonrasında IGF değerinde değişiklik olmamaktadır. Protein sentezi ile ilişkide, özellikle diyetdeki protein esansiyel aminoasit içeriği, IGF düzeyini etkilemektedir. IGF değeri, protein balansı ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Nutrisyonel tablonun teşhisi ve tedavisi sırasında diğer plazma proteinlerindeki değişkenler ile (transferin, prealbumin, retinol bağlayan protein vs.) karşılaştırıldığında, plazma IGF değeri çok daha fazla doğruluk oranı taşır. IGF kaslarda direkt protein

sentezini yansıtırken; prealbumin, retinol bağlayan protein yalnızca karaciğer sentez fonksiyonu yansıtır.

İnsulin benzeri büyüme faktörü reseptörleri: IGF'ler biyolojik etkilerini hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla oluştururlar. IGF ve insülin reseptörleri yapısal olarak benzerdir. GH, longitudinal büyümedeki etkisini IGF-1 reseptörleri ile yapmaktadır. Çeşitli dokular, gelişmenin evrelerinde IGF-1, IGF-2 veya her ikisini içeren reseptörleri taşırlar.

İnsulin benzeri büyüme faktörü reseptörleri, hormonu bağlayan ekstrasellüler kısımda yer alan 2 alfa subünitesi ve sitoplazmik kısımdan trizon kinaz aktivitesi içeren 2 beta subünitesi olmak üzere heterotetromerik glikoprotein yapısındadır (100). Bu reseptörlerin hepsinde olmamakla birlikte çoğunda, reseptör biyolojik etkisini içeren tirozin kinaz aktivitesi bulunur. (IGF) reseptörleri tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. IGF-2 reseptörleri tirozin kinaz aktivitesi içermeyip katyona bağımlı mannose 6 fosfat reseptörleri ile aynı özelliğe sahiptir (92).

İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2 reseptörlere bağlanma yerleri arasında farklılıklar mevcuttur. Tip 1 reseptörleri diğer peptit hormon reseptörleri gibi Down regulasyonuna örnek teşkil eder ve serum IGF seviyesi ile belirgin oranda ters ilişki gösterir.

İnsulin benzeri büyüme faktör bağlayıcı proteinler (IGFBP): IGF'ler serum ve diğer ekstrasellüler sıvıda özellikleri belirli bağlayıcı proteinler ile kompleks oluştururlar. IGF'leri yapan dokuların hepsi olmasa da çoğunluğu IGFBP'lerin bir veya birkaçını sentez ederler. IGF ve IGFBP'lerin kompleks oluşumu nedeni ile serumdaki IGF konsantrasyonu, çoğu peptit hormonlardan daha yüksek oranda ve daha stabil olarak bulunmuştur. Yarılanma ömrünün uzunluğu ve kısa süreli rölatif immünite özelliğinden dolayı IGF düzeyi tek bir kan örneği ile saptanabilir (92).

İnsanda tanımlanan 6 değişik IGFBP'lerin kimyasal olarak farklı karakterize ve ayrı genlerde lokalize olduğu bilinmektedir. Farklı BP'nin üretimi, farklı dokularda ayrı özellikler gösterir. Böylece IGF'lerin etkisinde büyük oranda özgüllük kazandırır. IGFBP'ler her iki IGF'nin biyolojik etkisini belirlemede rol oynarlar. IGF'in klasik endokrin etkisi ve doku seviyesinde lokal etkisinde, dolaşımdaki ve dokudaki heterojen

IGFBP'lerin rolü vardır. Dolaşımdaki IGFBP'ler, IGF'lerin dokularda kullanılabilirliğini ve hedef olmasını belirlerler. Lokal IGFBP'ler ya dokuda sentez edilir yada plazmadan transportu sağlandığı için IGF'in doku spesifitesine bağlıta bulunabilir ve etkisini modifiye edebilirler.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGFBP kompleksli plazmada büyük oranda, diğer ekstrasellüler sıvıda daha az bulunur. IGF-1 ve IGF-2'ye karşı BP afinitesi benzer olmakla birlikte, IGFBP-6'nın afinitesi belirgin olarak IGF-2'ye karşıdır. IGFBP'ler insülin bağlamazlar.

Bağlayıcı proteinler IGF'in etkisini çeşitli yollarla düzenlemektedir (122). IGF'lerin kapiller ve damar duvarından geçişini sağlayarak spesifik doku veya hücrelerde IGF reseptörleri ile etkileşim sayesinde IGF'lerin biyolojik aktivitesini regüle ederler. IGFBP'lerin hedef hücreye bağlanmasını inhibe ederek IGF-2'nin etkisini azaltırken, IGFBP-1 ve IGFBP-3'ün pürüfiye hücre kültürüne ilavesi IGF'in bağlanması ve etkinliğinin artışı ile birlikte. IGFBP'in IGF'lerin fibroblastlardaki mitojenik etkisini inhibisyon ve stimülasyonundaki rolü, IGF-1'in bağlanma affinitesi ve fosforilasyon derecesine bağlıdır. Serum endoperoksidaz ile IGFBP kompleksinin modifikasyonu ve sonrasında heparin benzeri maddelere maruz bırakılması ile BP'den serbestleşen IGF'ler gösterilir. Yara alanında proteolitik ve heparin benzeri maddelerin artan konsantrasyonu ile IGF'lerin ekstrasellüler alana girmesini kolaylaştırır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1(IGFBP-1): Majör olarak karaciğer, böbrek, reproduktif dokuda (uterus, prostat, desidua) oluşur. GH'a bağımlı değildir (113). İnsülin sekresyonu ve sensitivitesinin azaldığı durumlarda serum konsantrasyonu artar, yarılanma ömrünün kısalığı nedeni ile akut metabolik değişkenlerde hızlı değişkendir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-2(IGFBP-2): Hipofizektomi ile serum konsantrasyonu artıp, GH ve glukokortikoid ile azalmaktadır. Santral sinir sisteminde (SSS) yüksek oranda bulunup insan SSS gelişmesi için primer özellikler taşır. IGFBP-2'de insülin ile suprese edilir. Yarılanma ömrünün uzunluğu nedeniyle akut metabolik tablolarda değişken rolü oynamaz.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3): Plazmadaki IGF'lerin %70'ini taşımaktadır. IGFBP-3'ü indirekt olarak regüle eden GH'a bağımlıdır. Bu nedenle IGFBP-3'in plazma seviyesi doğumdan puberteye kadar 2-3 kat artar (113).

IGFBP-3 serum seviyesi, total IGF-1 gibi GH ve nutrisyonel tabloya yüksek oranda bağlıdır. IGF-1, IGFBP-3 indüksiyonunda GH etkisine aracılık etmektedir. Bu nedenle GH eksikliğine RIA yöntemle saptanan IGF-1 değişkeni yerine, RIA yöntemiyle elde edilen IGFBP-3 kullanım alanı bulmuştur.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4(IGFBP-4): İnsan osteosarkom hücrelerinden orjinal olarak elde edilmiştir. IGF-1 ve IGF-2'ye yüksek afinitesi vardır. İntrasellüler cAMP veya cAMP'i arttıran maddeler ile stimüle edilir. IGFBP-4 kültür ortamına, IGF-1 eksojen olarak verilince blok etkisi yapmaktadır. Karaciğer, en yüksek IGFBP-4 mRNA içeren dokudur.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-5(IGFBP-5): İnsanda plasentadan elde edilmiştir. Böbrek, kemik, endokrin dokuda tanımlanmıştır. IGF-1'in mitojenik etkisini potansiyalize eder.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-6(IGFBP-6): İnsan serebrospinal sıvısında tanımlanmıştır. IGF-1'e göre IGF-2'ye afinitesi 10 kat daha yüksektir. Akromegalide, IGFBP-3'den ziyade IGFBP-1 ve IGFBP-2 ile regüle edildiğinden düşük oranda bulunur.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörünün Hücre Düzeyindeki Etkisi: Ökaryotik hücrelerin çoğunda proliferasyon ve hücre diferansiasyonu için IGF temel rol oynamaktadır. Biyolojik sistemin çok sayıda ve farklı özellikte olması, ayrıca sistemlerin IGF'ler tarafından etkilenmesi nedeniyle bu temel etkinin tanımlanması beraberinde birtakım zorluklar getirmektedir.

Büyüme hormonunun lipid metabolizmasına etkisi direktir ve kortizol ile sinerjizm gösterir. Büyüme ve anabolik etkisi IGF aracılığıyla iskelet sistemini ve iskelet dışındaki dokularda oluşur (115-113-48). IGF-1, GH sekresyonuna klasik negatif feedback etki gösterir. Bu etkisini, hipotalamusta somatostatin üretimini arttırarak ve hipofizde GRH'a cevapta GH gen sunumunu direkt olarak inhibe ederek sağlar (113-121-114).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörünün Hücre Proliferasyonundaki ve Diferansiyasyonundaki Rolü: IGF serum serbest konsantrasyonun nanogram seviyeye, insülin mikrogram konsantrasyona ulaşmadığı için çok az sayıda hücre tipini proliferere ederler. Bu fizyolojik olmayan konsantrasyonlarda, insülin tip 1 hücre ve reseptörleri ile

etkileşerek somatomedinlerin yerine geçmek suretiyle etki gösterirler. Bazı hücrelerde (insan fibroblastları) büyüme için IGF'lere ihtiyaç göstermezler.

Hücre proliferasyonunda IGF'in diğer büyüme faktörleri ile ilişkisi, mitojenik etkide temel bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. IGF-1 ve IGF-2'nin organ ve invitro hücre kültürlerindeki etkisi diğer peptit büyüme faktörleri ile karşılaştırıldığında çok zayıftır. Biyolojik etkisi başka hormonların varlığında çok anlamlı olarak artarlar.

Bu etki, hücre için cAMP oranını artıran hormonların tip 1 IGF reseptörlerindeki tirozin'in fosforilizasyonunu sağlaması ile oluşur. Hücre diferansiasyonundaki etkisini, myoblast kültüründe hücre proliferasyonu ile ortaya koymuştur (113).

2.3.2. Tiroid Maligniteleri

Çoğu benign özellik göstermesine rağmen, tiroid bezi karsinomları endokrin sistem maligniteleri içinde en yaygın olanıdır. Tiroid nodüllerinde malignite oranı yaklaşık %5'tir (74). Tiroid kanserinin yıllık insidansı 100.000 kadında 3,2 ve 100.000 erkekte 1,3'tür (72). Yapılan birçok otopside hastaların %8 - 65'inde tiroid nodülü saptanmıştır. Tiroid nodüllerinin önemi, lokal bası semptomları ve tiroid hiperfonksiyonu olan hastaların yanında bir de tüm tiroid nodüllerinin %4 - 6,5'inin oluşturduğu tiroid kanserini dışlama ihtiyacı doğurmasındandır (73-74).

Tiroid maligniteleri iyi differansiye benign tümörlerden, anaplastik malign kanserlere kadar uzanan geniş bir yelpaze oluşturur. Tiroid maligniteleri tüm malignitelerin %1' ini oluşturur (39).

Papiller kanserler en sık olanıdır. Ailesel predispozisyon papiller Ca' da %5' dir. Tiroid kanser gelişimi, genç ve yaşlı hastalarda daha sıktır, bu nedenle tanısal girişim daha agresif olmalıdır. Nodüler guatr kadınlarda 5-10 kat daha sıktır, ancak tiroid kanser riski genellikle her iki cinste de eşittir. Bu nedenle nodüler guatrı olan erkek hastalarda malignite oluşma ihtimali daha yüksektir. Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü malignite gelişimi riski açısından önemlidir. Tiroid malignitesi genellikle yavaş gelişir, haftalar veya aylar içerisinde büyür. Boyun, çene veya kulak rahatsızlığı, disfaji, dispne,

ses kısıklığı benign tiroid nodüllerinde olduğu gibi tiroid malignitelerinde de görülebilir (40).

Tiroid maligniteleri kadınlarda daha iyi prognozludur. Çocuklardaki tiroid maligniteleri erişkinlere göre genellikle daha agresiftir, ektranodal yayılım, lenf nodu tutulumu veya metastazı daha sıktır ancak prognoz daha iyidir. Tiroid malignitesi genellikle tek soliter nodül şeklinde kendini gösterir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile papiller, medüller, anaplastik kanserler kolaylıkla tanınabildiği gibi, folliküler adenom ve kanserlerde ayırım oldukça zordur ve histolojik inceleme gereklidir. Nükleer atipi varlığı malignite ile eş anlamlıdır. Radioizotop incelemeler genellikle malign lezyonların hipofonksiyone veya soğuk olduğunu gösterir ancak bu bulgu genellikle spesifik değildir (42).

Papiller Tiroid Kanseri: Tiroid maligniteleri içerisinde en sık olandır. Tüm tiroid malignitelerinin %50-90' ını oluşturur. Genellikle 30-50 yaş arasında görülür. Genellikle 1-4 cm arasındadır, ancak multifokal dominat kitle olmadan da görülebilir. Bunların %95' den fazlası histolojik olarak erken evdedir. Yaşlılarda daha malign ve invaziv bir seyir gösterirler (43). Tiroid fonksiyonlarını genellikle etkilemez. Olguların %90' ı kapsülsüz olup, çevre dokulara invazyon gösterir. İmmünohistokimyasal markerler tanısal açıdan spesifik değildir. Histolojik olarak santral kısmı dens, kollojen içerikli, kalsifikasyon içerebilir. Çoğunlukla kolumnar, bazofilik tümör hücreleri içerir ve damar invazyonu yoktur. Papiller tiroid kanseri olan hastalarda mortalite %5-10 arasında değişir. Tanı anında 50 yaşın üzerinde olan hastalarda, erkeklerde, tümör çapı > 4 cm olanlarda, tiroid içinde veya dışında invaziv karakter gösteren hastalarda ve biyopsilerinde tümör kötü differansiye olan hastalarda prognoz daha kötüdür.

Foliküler Tiroid Kanseri: Tiroid malignitelerinin %20' sini oluşturur ve hematojen yayılım daha sıktır. En sık 40- 50 yaşlarında görülür. Papiller kanserden daha agresiftir, başvuru esnasında hastaların %5-20' sinde uzak metastaz saptanmaktadır (43).

Anaplastik Kanseler: Tiroid malignitelerinin %1-5' ini oluşturur. Genellikle kötü differansiye olup, tipik olarak yaşlı kadınlarda görülür. Hızlı büyümesi lokal veya uzak metastaz yapması bu kanserler açısından tipiktir ve bu hastalarda sıklıkla daha

öncesinden guatr mevcuttur (44). Hastalığa bağlı mortalite %100' e yakındır. Lokal invazyon gösterir ve yüksek sıklıkla akciğer, kemik, beyin metastazı yaparlar.

Medüller Tiroid Kanseri: Medüller tiroid kanseri, diğer tiroid malignitelerinden parafoliküler-C hücrelerinden köken alması ile ayrılır. Bulky, yumuşak ve gri renkli tümörlerdir. Bazen bilateral olur ve yavaş büyürler. Yayılım ve metastaz paterni folliküler tümörlere benzer, kan damarlarını invaze edip karaciğer , akciğer, kemik ve üst mediastene yayılabilir (45). Medüller tümörler feokromasitoma ve paratiroid hiperplazisiyle birlikte multiple endokrin neoplazi (MEN) 2A' nın bir komponenti olabilirler ve çoğunlukla kalsitonin sekrete ederler.

2.4. Tiroid Bezi Patolojilerinde Tanı

Fizik muayeneden sonra tiroid nodülü saptanan hastalarda kanser olasılığını dışlamak için çeşitli tanı yöntemlerini kullanmak gerekir. Günümüzde guatrlı hastalarda öncelikli tanı yöntemi olarak USG ve USG esliğinde İİAB kullanılmaktadır (49-50). Bilgisayarlı tomografi (BT) multinodüler guatrlı hastalarda çok sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Substernal guatrlarda tiroid bezinin uzanımını belirlemek için ve lokal ileri tiroid kanseri saptanan hastalarda invazyon derecesini ve uzak metastaz olup olmadığını irdelemek için BT kullanılır (51-52). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (53-54).

2.4.1. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid bezi sonografik olarak hem transvers hem de sagittal planda incelenir. Tiroid bezi anteriorunda strep kaslar, posteriorunda longus kolli kasları, lateralinde karotid arter ve juguler ven mevcuttur. Sonografik muayeneye tiroid bezi yanısıra lateralde karotid arter ve juguler ven bölgeleri de dahil edilerek juguler zincirde, superiorda submandibuler, inferiorda supraklavikuler lenf nodu büyümeleri gösterilmeye çalışılır (58).

Yenidoğanda bezin uzunluğu 18-20 mm, ön-arka uzunluğu 8-9 mm'dir. Bir yaşında ortalama uzunluk 25 mm, ön-arka uzunluk ise yaklaşık 12-15 mm'dir (56).

Yetişkinlerde ortalama uzunluk 40-60 mm ve ortalama ön-arka uzunluk 13-18 mm'dir. İstmus ortalama kalınlığı 4-6 mm'dir (57). Normal kişilerde lob ön-arka çapının 2 cm'yi geçmemesi gerekir. Genellikle 2.5 cm'nin üzeri hiperplazi olarak kabul edilir (59).

Sonografi, tiroid hacminin hesaplanmasında en doğru bilgileri veren yöntemdir. Tiroid hacim ölçümü, guatr büyüklüğünü, dolayısı ile cerrahi girişim endikasyonunu belirlemede, ayrıca tirotoksikoz tedavisinde kullanılan I131 dozunun hesaplanmasında ve supresyon tedavisine cevabın değerlendirilmesinde faydalı olabilir (60).

Normal tiroid bezi homojen, orta-yüksek derecede ekojeniteye sahiptir. Bez ekojenitesinin yüksek olması çoğu olguda fokal kistik veya hipoekoik tiroid lezyonlarının daha kolay tespit edilmesini sağlar (60).

Vasküler yapılar her iki kutupta yer alır (61). Parankimi saran kapsül US ile ince bir hiperekoik çizgi olarak sıklıkla ayırt edilir (58). Parankimal paternde zaman zaman heterojeniteye yol açan 2-3 mm'lik kolloidal kolleksiyonla uyumlu alanlar, izole kalsifikasyonlar ve fibrotik doku ile uyumlu hiperekojen fibrotik bantlar bulunabilir (55).

US tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemidir. Tiroid inceleme için 5-12 mHz yüksek frekanslı lineer problar tercih edilir. Yüksek frekanslı ses dalgaları ile tiroid dokusunda yüksek çözünürlük sağlanır. Gönderilen ekoların, yoğunluk ve empedansları değişik olan dokulardan farklı miktarda yansınması, dokuların farklı ekojenitede görüntü vermesine neden olur (58).

Tiroid bezi US tetkiki son derece kolay olup, hazırlık gerektirmez ve süresi oldukça kısadır. Yöntemin hastaya herhangi bir yan etkisi yoktur. Tiroid US incelemesi için ilaç kullanımı veya özel hazırlık gerekmez (62).

US, fizik muayenede palpe edilen lezyonların tiroid bezine ait olup olmadığını ve varsa lezyon lokalizasyonunu belirler. Tiroid bezi boyutlarını ve hacmini, çok büyük ve mediastene uzanan tiroid dokusu haricinde, ortaya koyan en hassas radyolojik tanı yöntemidir. Bu nedenle tiroidektomi sonrası takipler için en uygun yöntemdir. Tiroid bezi patolojilerinin diffüz veya nodüler olduğunu ortaya koyar. Nodüler patolojilerde nodül sayısını ve nodüllerin özelliklerini gösterir. US tiroid bezi incelemesinde duyarlılığı yüksek bir inceleme yöntemi olup, yüksek frekanslı prob (5-12 MHz) kullanımı ile 3 mm boyutundaki nodüller bile saptanabilir. US'de tiroid nodüllerinin anatomik özellikleri ve US karakteristikleri incelenir. Bunlar, nodül iç yapısı (solid,

kistik, karışık), ekojenite, nodül kenar özelliği, kalsifikasyon varlığı, periferik hipoekoik halodur (61).

US ileri derecede büyümüş retrosternal uzanım gösteren bezlerde boyut hesaplamada yetersiz olup, benign-malign lezyonları ayırmada sınırlı bilgiler verir. Nodüllerin veya tiroid dokusunun fonksiyonu hakkında bilgi vermez (61).

2.4.2. Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafi nodüllerin fonksiyonel olarak aktif olup olmadıklarını gösterir. Radyoizotop olarak kullanılan I-131, I-123, Tc-99 gibi maddeleri tutma derecelerine göre nodüller sıcak (hiperfonksiyonel), ılık (normofonksiyonel) ve soğuk (hipofonksiyonel) olarak sınıflandırılır. Sıcak nodüllerde kanser görülme riski %1'in altında iken, soğuk nodüllerde risk %10-15'e kadar çıkabilir (63).

2.4.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle tiroid nodüllerinin malign-benign ayırımında kullanılması rutin hale gelmiştir. Özellikle US'de malign kriterleri olan nodüllerde US eşliğinde İİAB tercih edilir.

Genel popülasyonda tiroid nodülü prevalansının %4-25 olduğu ve bunların %5-10' nun malign olabileceği bildirilmiştir. Tiroid nodüllerin benign-malign ayırımı önemlidir. Böylece gereksiz cerrahi girişimlerden kaçınılır. İİAB sitolojisi bu hastalarda tanısal test olarak önerilir (64). İİAB' leri, soliter nodül veya multinodüler guatrda dominat nodülden yapılır.

Tiroid İİAB yapılırken, 5-20 mm' lik plastik enjektörler ve 21-27 gouch' luk iğneler kullanılır. Deri alkolle silinir, %1' lik lidokainden 1-2 ml verilerek lokal anestezi uygulanır, iğne dik olarak boynun ön tarafına uygulanır. Negatif basınç yapılır ve kanlı sıvı alındığında basınç azaltılır ve iğne çekilir. Nodül eğer kistik veya bir bölümü kistik ise aspirasyon nodülün solid bölümünden yapılmalıdır (65). İİAB örneği aspirasyon yapılmış materyallerde 2 lamda 6 hücre kümesinden daha az ise yetersizdir. Tanısal kullanılabilirlik %80' dir. İİAB kolay, güvenli, uygulanabilir, cost efektif bir yöntemdir.

Burada başarı için, iyi aspirasyon tekniği ve deneyimli sitolojist önemlidir. İİAB sayesinde gereksiz tiroidektomi oranı %50 azalmıştır.

Tiroid nodüllerinde İİAB'sinde en önemli problem alınan materyalin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olabilmesidir. Literatürde yetersiz materyal gelme oranı %10-28.2 değerleri arasında bildirilmektedir (66)

İİAB sonucu şüpheli veya tanısal olmayan hastalar operasyona verilebilir. Özellikle folliküler neoplazmlarda İİAB ile benign veya malign ayırımı yapmak oldukça zordur (67). Klinik olarak saptanmayan tiroid nodülleri USG ve İİAB ile değerlendirilebilir.

Fizik muayenede palpe edilemeyen, ancak sadece USG ile saptanabilen tiroid nodülü bulunan 494 kişinin alındığı bir çalışmada; USG ile saptanan nodüllerin boyutları 8 ile 15 mm arasında olup, bu hastaların hepsine İİAB yapılmıştır. 92 hasta yetersiz sitoloji nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Soliter tiroid nodülü olan 195 olgunun 18 (%9,2)' inde, MNG' si olan 207 olgunun 13 (%6,3)' ünde malignite saptanmıştır. Bu çalışmada nodül boyutu 1 cm' den küçük ve 1 cm' den büyük olan hastalar malignite riski bakımından karşılaştırıldığında aralarında fark bulunamamıştır (68).

Mayo klinikte yapılan başka bir çalışmada ise; nodüler guatr saptanıp biyopsi yapılan 2000 hastalık bir seride, 380 (%19) hastada sitolojik bulgular malignite açısından şüpheli bulunmuş ve bu hastalara tiroidektomi yapılmıştır. Ameliyat edilen bu hastaların %24' ünde malignite saptanmıştır (69). Bir başka çalışmada 179 hasta incelenmiş, İİAB' si yetersiz olan 32 (%18) hastada İİAB tekrarlanmış, tekrarlananlarda ise %4 malignite saptanmıştır. Hastaların 41 (%23)' nde İİAB örneğine göre karar verilememiş, bunların 12 (%28)' sinde cerrahi sonrası malignite teşhisi konulmuştur (70). İİAB' de genel olarak yetersizlik oranı %18.5-18.8 olarak bildirilmektedir (70).

2.4.3.1. Biyopsi Yapılması Gereken Nodüller

Biyopsi yapılabilecek nodüllerin özellikleri aşağıda verilmiştir:

- Ultrasonografide 1 cm' den büyük her nodüle biyopsi yapılmalıdır.
- Solid: Hipoekoik > 1 cm veya >5 mm risk grubunda hasta veya şüpheli USG bulguları
- izo-hiperekoik: 1-1,5 cm
- Kalsifik veya süngerimsi: > 1,5-2 cm

- Saf kistik: Biopsi gereksiz, büyükse boşaltılmalı
- Multinodüler: En büyük nodül ve USG olarak şüpheli diğer nodüller

Solid ve hipoekoik nodüllere mutlaka uygulanmalıdır. Metastatik lenf nodu ya da ekstrakapsüler yayılımı düşündüren ultrasonografik özellikleri olan nodüllere de biyopsi yapılmalıdır. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde boyuna radyoterapi uygulananlarda, iyonize radyasyona maruz kalanlarda (nukleer kazalar-sızıntılar), birinci derece akrabalarında PTK, MTK veya MEN 2 olanlarda, daha önce kanser nedeniyle tiroid cerrahisi geçirenlerde ve yüksek kalsitonin düzeyi saptananlarda nodül boyutu ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır. Risk faktörü olmasa da yine ultrasonografik olarak maligniteyi düşündüren iki veya daha fazla özelliklere sahip nodülü olanlarda da boyut 1 cm'den küçük olsa bile biyopsi yapılır. Erişkinlerde sıcak nodüllere biyopsi uygulanmamalıdır (75).

Tablo 3: Tiroid Nodülünde malignite riski (75)

Klinik	Fizik Bulgu	Sonografik Özellikler
<ul style="list-style-type: none"> • Ailede tiroid kanser öyküsü (özellikle medüller ca) • Baş boyun radyasyon hikayesi • Hızlı büyüyen kitle 	<ul style="list-style-type: none"> • Sert kıvam • Çevre dokulara fiksasyon • Ses kısıklığı (vokal kord paralizisi) • Bölgesel LAP • Bası bulguları (disfaji, dispne, öksürük) 	<ul style="list-style-type: none"> • Büyük nodül >4 cm • Mikrokalsifikasyon • İntranodüler hipervaskülerite(doppler ile) • Hipoekojenite • Düzensiz sınır • Kalın inkomplet halo • Bölgesel LAP

2.5. Histopatolojik Tanı

Sitolojik sonuçların başarısı bilgi, deneyim, teknik ekipman ve patoloji açısından standart bir terminoloji geliştirilmesi ile ilişkilidir. Bethesda sınıflaması 6 tanısal grup içerir ve sitolojik analiz açısından faydalıdır (76).

Tablo 4: Bethesda Sınıflaması (76).

Tiroid sitopatoloji tanımlamalarında Bethesda sınıflaması

I-Tanısal olmayan ya da yetersiz

- Sadece kist içeriği
- Asellüler örnek
- Diğer (Periferik kan elemanları, pıhtı vs)

II-Bening

- Benign foliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül, vs)
- Lenfositik (Hashimoto) tiroidit ile uyumlu (klinik ile değerlendirildiğinde)
- Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu
- Diğer

III-Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon

IV-Foliküler Neoplazm veya spesifik hurthle hücre (onkositik) tipi ile foliküler neoplazm şüphesi

V-Malignite şüphesi

- Papiller karsinom şüphesi
- Medüller karsinom şüphesi
- Metastatic karsinom şüphesi
- Lenfoma şüphesi
- Diğer

VI. Malign

- Papiller tiroid karsinom
 - Az diferansiye karsinom
 - Medüller tiroid karsinom
 - Andiferansiye (anaplastik) karsinom
 - Skuamoz hücreli karsinom
 - Metastatik karsinom
 - Non-Hodgkin lenfoma
 - Diğer
-

Tablo 5: Tiroid Tümörleri Sınıflaması (75)

TİROİD KARSİNOMLARI	DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ
Papiller karsinom	Teratom
Foliküler karsinom	Primer lenfoma ve plazmositom
Az differansiye karsinom	Ektopik timoma
İndifferansiye (anaplastik) karsinom Meduller karsinom	Anjiosarkom
Skuamoz hücreli karsinom	Düz kas tümörleri
Mukoepidermoid karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörleri
Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid	Paraganglioma
Müsinöz karsinom	Soliter fibroz tümör
Meduller-foliküler mikst tümör	Foliküler dendritik hücreli tümör
	Langerhans hücreli histiyositozis

TİROİD ADENOMU ve BENZER TÜMÖRLER	SEKONDER (METASTATİK) TÜMÖRLER
Foliküler adenom	
Mikro/makro/normofolikuler	
Onkositik	
Taşlı yüzük hücreli	
Berrak hücreli	
Lipoadenom	
Atipik adenom	
Hyalinize trabeküler adenom	

2.6. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi gerektiren durumlar aşağıda sıralanmıştır (78,79):

- TİİAB sonucu malign veya malignite yönünden şüpheli olan nodüller.
- Disfaji, dispne, disfoni gibi bası semptomlarının varlığı.
- Büyük toksik nodüle bağlı hipertiroidi veya MNG'ye hipertiroidi eşlik ediyor ise.
- Nodülün boyutunun 3 cm ve üzerinde olması.
- En az üç kez yetersiz, nondiagnostik TİİAB sonucu.
- L-T4 tedavisi altında veya ilaçsız takipte büyüyen nodüller.
- TİİAB sonucu benign de olsa, malignite yönünden klinik şüphenin devam etmesi.

Tiroid cerrahisi bu konuda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

2.6.2. Medikal Tedavi

L-T4 Tedavisi: Sitolojik olarak benign olduğu gösterilmiş tiroid nodüllerinin medikal tedavisi için L-T4 ile TSH süpresyon tedavisi yıllardır kullanılmaktadır. TSH tiroid follikülleri için majör bir stimülatör ve regülatördür. TSH süpresyonu ile var olan nodüllerin küçülmesi veya büyümemesi ve yeni nodül gelişiminin engellenmesi amaçlanır. Ancak bu tedavinin etkinliği yönünden literatür verileri çelişkilidir. L-T4 tedavisinin başarı kriteri altı aylık tedavi ile nodül çapının veya volümünün %50 oranında azaltılmasıdır. Dokuz çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde 6-12 ay L-T4 tedavisi ile nodül çapında %50 azalma olmadığı, ortalama %34 azalma olduğu belirtilmiştir. L-T4 tedavisinin otoimmün zeminde gelişen nodüllerde daha etkin olduğu ileri sürülmüştür (80). Klinik gözlemler, küçük (< 2 cm) ve yeni oluşmuş nodüllerde L-T4 tedavisinin daha etkili olduğunu, büyük ve fibrotik nodüllerde ise pek etkili olmadığını göstermiştir. Verilecek doz 1.5-2 µg/kg/gün olarak önerilse de, her hastada L-T4 dozu TSH düzeyine göre ayarlanmalıdır. Tedavi sırasında sT3 düzeyi normal değerler içinde, TSH'yi normal değerlerin alt sınırında (yaklaşık 0.2-0.4 IU/L civarı) tutulması önerilir. Koç ve arkadaşlarının (81) yaptığı bir çalışmada tiroid nodüllerin tedavisinde L-T4 düşük dozda (TSH- 0.4-0.6 IU/L arasında tutacak şekilde) ve yüksek dozda (TSH ≤ 0.01 IU/L olacak şekilde) verilmiş ve nodül volümünde benzer azalma saptanmıştır. Bu nedenle benign tiroid nodüllerin tedavisinde L-T4 verilecek ise, parsiyel TSH süpresyonu sağlanacak şekilde verilmesi genel kabul görmüş görüştür. L-T4 tedavisi verilsin veya verilmesin, benign tiroid nodüllü hastalar periyodik fizik muayene, TSH düzeyi ve USG ile takibe alınmalıdır. Takipte nodül boyutunda büyüme olmadıkça TİİAB tekrarı önerilmez (82).

L-T4 tedavisi altında olan veya ilaçsız takip edilen nodüllerde büyüme olursa TİİAB tekrarı ve cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Yaşlılarda (>50 yıl) ve postmenopozal kadın hastalarda atriyal fibrilasyon ve kemik kaybı oranı yüksek olduğu için tiroid nodüllerin tedavisinde L-T4 önerilmemelidir (79). Yine düşük etkinliği ve olası yan etkileri nedeniyle bu tedaviyi hiç önermeyen otörler de vardır (83).

2.6.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

Otonom fonksiyone tiroid nodüllerinde tedavi kararı tirotoksikoz varlığı ve/veya nodül boyutuna göre verilir. Küçük otonom fonksiyone tiroid nodüllerinde (< 2.5-3 cm) hipertiroidi gelişme riski %2-5 iken, 3 cm ve üzerinde olanlarda bu oran %20-30 olarak bildirilmiştir. Küçük otonom fonksiyone nodüllerde radyoaktif iyot tedavisi verilirken, büyük nodüllerde (3-4 cm ve üzeri) cerrahi tedavi önerilir.

2.6.4. Perkütan Etanol Enjeksiyonu ve Laser Fotokoagülasyon

Bazı merkezlerde kullanılan perkütan etanol enjeksiyon yöntemi, koagülasyon nekrozu yolu ile, uygulandığı nodüllerde küçülmeye neden olur. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya cerrahi tedavi için riskli hastalarda alternatif tedavi yöntemi olabilir (79,84,85). Yine bu durumlarda laser fotokoagülasyon (laser termal ablasyon) tedavi yöntemini kullanan merkezler vardır (86,87). Ancak bu tedavi yönteminin sonuçları ile ilgili henüz yeterli veri yoktur.

Tablo 6: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (77).

Kategori	Malignite riski (%)	Genel tedavi
-Tanı için yetersiz (3 ay sonra)	1-4	İİAB tekrarı/ US eşliğinde
-Bening	<1	İzle
-Önemi belirsiz atipi	Yaklaşık 1-5	İİAB tekrarla
-Foliküler Neoplazi açısından şüpheli	20-30	Lobektomi
-Hurthle hücre neoplazi açısından şüpheli	20-45	Lobektomi
-Malignite açısından şüpheli (genellikle papiller ca)	60-75	Lobektomi veya total tiroidektomi
-Malign	97-99	Total tiroidektomi

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma, Mart 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya nodüler guatr nedeniyle müracaat eden 26-82 yaşları arasındaki 80 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların ilk fizik muayeneleri, rutin biyokimyasal incelemeleri, antropometrik ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik verileri, tiroid fonksiyon testleri ile rutin ultrasonografileri ve sintigrafileri çalışma için hazırlanan özel kayıt formlarına kaydedildi.

Hormon ölçümleri, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında serum serbest triiodotiroinin (st3),serbest tiroksin (st4),tiroid stimulan hormon (TSH),insülin like growth faktör-1 (IGF-1) ve insülin like growth faktör binding protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri çalışılarak yapıldı. Normal sınırları; st3: 1,8-4,7 pg/ml, st4: 0,8-2,6 pg/ml, TSH: 0,4- 4 mu/ml, IGF-1: 31.25 - 2000 pg/ml, IGFBP-3 0 - 10000 pg/ml'dir

Olgulardan açlık SGOT, SGPT, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, hemogram, TSH, st3, st4 için sabah antekubital venden venöz kan örneği alındı. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında SGOT, SGPT Rutin Advia 2400 (Siemens Diagnostic, Tarry town, NY, USA) cihazıyla enzimatik yöntemle çalışıldı. Üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin Rutin Advia 2400 (Siemens Diagnostic, Tarry town, NY, USA) cihazıyla kalorimetrik yöntemle çalışıldı. Hemogram Beckman Coulter 24 parametre kan sayımı cihazıyla lazer okuma sistemiyle çalışıldı. TSH, st3, st4 Immulite 2000 cihazıyla (Siemens Diagnostic, Los Angeles, CA, USA) kemiluminesans yöntemiyle çalışıldı.

Olguların boy ve kiloları hesaplanarak vücut kitle endeksi çalışmaya dahil edildi. Olguların tiroid ultrasonografileri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında 7,5 mhz problu yüksek rezolusyonlu ultrason cihazı kullanılarak yapıldı.

Tiroid nodülüne ait sonografi bulguları benign ve malignite şüpheli sonografi olarak iki grup şeklinde ele alındı. Ultrasonografik incelemede nodül boyutu 4 cm üzeri olanlar, hipoekok özellikte olan nodüller, kalın hipoekoik halosu olanlar, mikrokalisifikasyon içerenler, periferel vaskülarizasyonu belirgin olanlar, nodül sınırları düzensiz olanlar malignite şüpheli sonografi bulguları olarak değerlendirildi. Nodüle ait sonografi bulguları ile laboratuvar hormon tetkikleri karşılaştırıldı. Tiroid sintigrafilerinde nodül özelliklerine bakıldığında, hipoaktif ve hiperaktif nodül olarak iki grup oluşturuldu. Gruplar ile hormon tetkikleri karşılaştırıldı

Olgulardan sözlü ve yazılı onam alındı. Olguların ince iğne aspirasyon biyopsileri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde yapıldı. Biyopsi sonrasında alınan patolojik preparatlar alkolle fiske edildi. Değerlendirilmesi yine hastanemiz patoloji laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışma grubunun serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ölçülmesi için venöz kan örneği alınarak 5000 devir ile 5 dk santrifüj edildi. Alınan tiroid ince iğne aspirasyon materyalleri de 2000 devir ile 5 dk santrifüj edildi.-70 derecede derin dondurucuda saklandı. Tüm çalışma grubu serum ve aspirasyon materyalleri toplandıktan sonra Serum ve aspirat IGF-1 düzeyleri ticari olarak temin edilen OmniKine Human IGF-1 ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (Assay Biotechnology Company, CA, USA). Test sonuçları 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 ve 2000 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Çalışma Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okuması 450 nm'de ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. Testin ölçüm aralığı 31.25 ile 2000 pg/ml ve analitik duyarlılığı 32 pg/ml'dir.

Serum ve aspirat IGFBP-3 düzeyleri ticari olarak temin edilen Human IGFBP-3 ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (Boster Biological Technology, CA, USA). Test sonuçları 0.0, 156.2, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 ve 10000 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Çalışma Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA

plaklarının okuması 450 nm'de ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. Testin ölçüm aralığı 0 ile 10000 pg/ml'dir.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi, sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikiyeşerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikiyeşerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 kadın (%75) ve 20 erkek (%25) olgu alındı. Yaş ortalaması, vücut kitle indeksi, serum TSH, serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,248$, $p=0,286$, $p=0,851$, $p=0,709$, $p=0,199$) Olgular tiroid fonksiyon test sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, hipertiroidizm saptanan 16 kadın ve sekiz erkek (2/1 oranında) olgu ile, hipotiroidizm saptanan sekiz kadın ve üç erkek (2/1 oranında) olgu vardı (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma grubundaki bireylere ait demografik ve klinik özellikler

Özellikler	Tüm olgular		Kadın		Erkek		P
			[n=60 (%75)]		[n=20 (%25)]		
Yaş (yıl \pm SD)	55,2 \pm 13,3		54,2 \pm 13,9		58,2 \pm 11,05		0,248
Vücut kitle indeksi (kg/m ² \pm SD)	29,05 \pm 4,57		29,7 \pm 4,62		28,4 \pm 4,53		0,286
Klinik tablo	n	%	n	%	n	%	
Ötiroidizm	45	56,3	36	80	9	20	
Hipertiroidizm	24	30	16	66,7	8	33,3	0,468
Hipotiroidizm	11	13,7	8	73	3	27	
Serum TSH (0.4-4.0 mIU/ml)	0,9 (0,4-3,3)		0,90 (0,4-3,3)		0,99 (0,4-2,3)		0,851
Serum serbest T4 (ng/dl)	1,01 (0,01-2,6)		1,01 (0,01-2,2)		1,06 (0,7-2,6)		0,709
Serum serbest T3 (pg/ml)	3,5 (1,5-7,7)		3,5 (1,5-6,7)		3,8 (1,5-7,7)		0,199
Düşük TSH (<0.4mIU/ml)[n=34]	0,10 (0,004-0,4)		0,1 (0,01-0,3)		0,04 (0,004-0,34)		0,145
Serum IGF-1(ng/ml)	232,8 \pm 12,9		234,6 \pm 13,2		227,5 (\pm 10,6)		0,028*
Serum IGFBP-3 (ug/ml)	4,8 (2,2-6,4)		4,85 (2,2-6,3)		4,8 (3,8-6,4)		0,768
Nodül içi IGF-1 (ng/ml)	39,1 (32,6-49,8)		38,8 (33,7-49,8)		39,1 (32,6-48,7)		0,969
Nodül içi IGFBP-3(ug/ml)	0,173 (0,07-0,64)		0,208 (0,07-0,64)		0,172 (0,07-0,50)		0,876

Erkek olgulara ait serum IGF-1 ortalaması kadınlara göre anlamlı oranda daha düşüktü (p=0.028). Ancak cinsiyete göre serum IGFBP-3, nodül içi IGF-1 ve nodül içi IGFBP-3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,768, p=0,969, p=0,876). Erkek ve kadın cinsiyette serum IGF-1 düzeyi ortalamaları nodül içi IGF-1 ortalamalarından ve serum IGFBP-3 ortalamaları nodül içi IGFBP-3 ortalamalarından anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0.005). (Tablo 7).

Çalışmaya alınan 80 olguya ait serum IGF-1 ortalamaları (232,8 ± 12,9) nodül içi IGF-1 ortalamasından [39,1 (32,6-49,8)] yüksek bulundu (p=0.001). Benzer şekilde Serum içi IGFBP-3 ortalaması [4,8 (2,2-6,4)] nodül içi ortalamadan [0,173 (0,07-0,64)] yüksekti (p=0.001).

Tablo 8: Çalışmaya alınan olgulara ait İİA sitolojisi ve histopatoloji sonuçları

	Kadın (n=60,%75)	Erkek (n=20,%25)	Toplam (n=80,%100)
İnce iğne aspirasyon sitolojisi			
Benign	55	18	73(%91,3)
Şüpheli ve malign	5	2	7 (%8,7)
Tiroid cerrahisi yapılanlar	7	6	13(%16.2)
Histopatoloji			
Foliküler adenom	1	1	2 (%15.5)
Nodüler hiperplazi	4	4	8 (%61.5)
Diferensiye tiroid kanseri	2	1	3 (%23.0)

Hastaların tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sitopatoloji sonuçlarına göre sekiz (%10) tanesi tanı açısından yetersiz (BETHESDA I) kabul edildi. Sitoloji sonuçlarından 65 (%81.2) tanesi benign (BETHESDA II), dört tanesi (%5) önemi belirsiz atipi yada önemi belirsiz foliküler lezyon (BETHESDA III), iki (%2,5) tanesi foliküler neoplazm açısından şüpheli (BETHESDA IV) ve bir (%1,25) tanesi de diferensiye tiroid kanseri (BETHESDA VI) olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonuçları değerlendirilirken hastalar iki grup olarak ele alındı. BETHESDA I ve II sonuçlarını içeren benign olarak adlandırılan grup ile şüpheli ve malign şeklinde (atipik özellik gösteren, malignite şüphesi görülen yada malignite) ikinci grup yapıldı. Benign grubunda 73 kişi (%91,3), şüpheli ve malign grubunda ise 7 kişi (%8,7) vardı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 13 (%16,2) kişiye tiroid cerrahisi yapıldı (subtotal yada total tiroidektomi). Patoloji sonuçlarına göre iki olguda (%2.5) foliküler adenom, sekiz olguda (%10.0) nodüler hiperplazi, üç olguda (%3.75) diferansiye tiroid kanseri saptandı.

Olgular tiroid fonksiyon testi sonuçlarına göre ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi olarak gruplandırıldı. 45 olgu ötiroidi, 24 olgu hipertiroidi ve 11 olgu da hipotiroidi olarak değerlendirildi. Hipotiroidi ve hipertiroidi saptanan olguların serum ve nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlılık gözlenmedi. (serum IGF-1 için $p=0,265$, nodül içi IGF-1 için $p=0,351$, serum IGFBP-3 için $p=0,215$, nodül içi IGFBP-3 için $p=0,820$)

Tablo 9: Tiroid nodüllerine ait özellikler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları ile laboratuvar analizlerinin karşılaştırılması

Klinik ve Laboratuvar Özellikler	TSH (mIU/ml)	Serum IGF-1 (ng/ml)	Nodül içi IGF-1 (ng/ml)	Serum IGFBP-3 (ug/ml)	Nodül içi IGFBP-3 (ug/ml)
Yaş (yıl)					
<45 yaş (n=17)	0,93(0,02-5,4)	234,2±10,6	37,7 (34,4-47,6)	4,8(2,2-6,3)	0,173(0,08-0,48)
>45 yaş (n=63)	0,4(0,004-17)	232,5±13,6	39,1(32,6-49,8)	4,9(2,4-6,4)	0,173(0,06-0,64)
p	0,009*	0,638	0,823	0,680	0,828
Tiroid nodül sayısı (n=80)					
Tek[n=20(%25)]	0,8(0,01-10)	229,5±12,9	37,7±2,6	4,8(3,5-6,3)	0,14(0,07-0,39)
Multinodüler[n=60(%75)]	0,43(0,004-17)	233,9±12,9	40,7±4,1	4,8(2,2-6,4)	0,19(0,07-0,64)
p	0,193	0,191	0,001*	0,841	0,043*
Nodüle ait sonografi bulguları					
Benign sonografi	0,4(0,01-6,6)	236,1±13,7	40,05±4,82	4,6(2,4-6,3)	0,175(0,07-0,5)
Malignite şüpheli sonografi	0,69(0,004-17)	231,5±12,5	39,9±3,7	4,9(2,2-6,4)	0,173(0,07-0,64)
p	0,107	0,145	0,899	0,577	0,674
Tiroid sintigrafisi					
Hipoaktif[n=18(%22,5)]	0,8(0,1-5,4)	234,5(212-278)	39,9±3,6	5,05(2,4-6,3)	0,17(0,07-0,5)
Hiperaktif [n=44(%55)]	0,004(0,004-3,3)	230,5(208-254)	40,2±4,9	5,2(2,2-6,4)	0,14(0,07-0,64)
p	0,001*	0,545	0,773	0,895	0,187

Tiroid nodüllerine ait özellikler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları ile laboratuvar parametrelerinin analizi Tablo 10’da gösterilmektedir. Olgular 45 yaş altı ve üzeri olarak iki gruba ayrıldığında, serum TSH ortalaması 45 yaş üzeri olgularda anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0,009$). Ayrıca multinodüler guatrli olgularda nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0,043$) Ancak serum IGF-1 ile IGFBP-3 ortalamaları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,191$, $p=0,841$). Tiroid sintigrafisinde hiperaktif nodülleri bulunan olgularda TSH ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$). Olgular arasında sonografiye göre şüpheli bulgusu olanlar ve benign bulguları olanlara ait serum ve nodül içi IGF-1 ile IGFBP-3 ortalamaları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 10: Olgulara ait ince iğne aspirasyon sitolojisi, cerrahi işlem ve histopatoloji sonuçları ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	TSH	Serum IGF-1	Nodül içi IGF-1	Serum IGFBP-3	Nodül içi IGFBP-3
İnce iğne aspirasyon sitolojisi					
Benign (n=73,%91,3)	0,6 (0,004-10,1)	232,5±12,9	39,1(33,7-49,8)	4,8(2,2-6,4)	0,173 (0,07-0,64)
Şüpheli ve malign (n=7,%8,7)	0,3 (0,01-17)	236,3±13,9	37,9 (32,6-41,9)	5,4 (4,1-6)	0,173 (0,08-0,29)
p	0,701	0,247	0,237	0,528	0,433
Cerrahi					
Yok (n=67,%83,8)	0,57(0,04-0,17)	232,1±13,09	39,8±3,2	4,8(2,2-6,4)	0,172(0,07-0,64)
Total/subtotal tiroidektomi(n=13,%16,2)	0,84(0,01-10,1)	236,9±11,9	40,4±4,7	5,3(3,3-5,9)	0,213 (0,08-0,3)
p	0,174	0,218	0,695	0,539	0,397

Olguların tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları ile hormon tetkikleri karşılaştırıldı. Tiroid cerrahisi yapılanlar ve cerrahi yapılmayanlar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı.(tablo 11)Aspirasyon sitolojisi benign olanlarla şüpheli veya malign olanlara ait serum TSH, IGF-1, IGFBP-3 ve nodül içi IGF-1, IGFBP-3 ortalamaları arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Benzer şekilde cerrahiye gönderilenlerle cerrahi işlem yapılmayanlar arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Olgular tiroid fonksiyon testi sonuçlarına göre ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi olarak gruplandırıldı. 45 olgu ötiroidi, 24 olgu hipertiroidi ve 11 olgu da hipotiroidi olarak değerlendirildi. Hipotiroidi ve hipertiroidi saptanan olguların serum ve nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlılık gözlenmedi. (serum IGF-1 için $p=0,265$, nodül içi IGF-1 için $p=0,351$, serum IGFBP-3 için $p=0,215$, nodül içi IGFBP-3 için $p=0,820$).

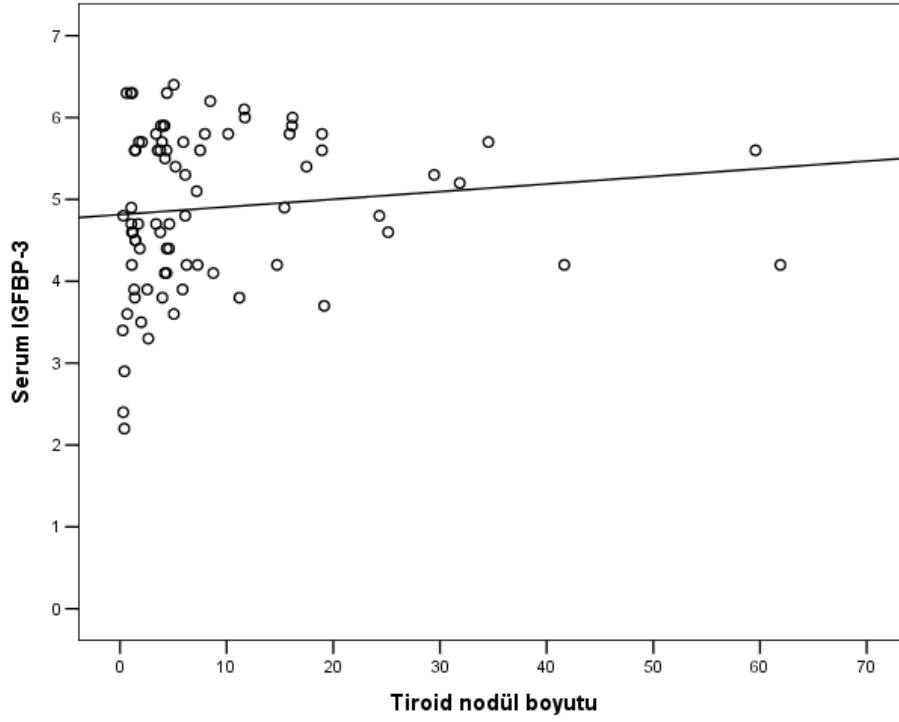
Tablo 11: Olgulara ait yaş, VKİ, nodül boyutu, serum ve nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 sonuçlarının korelasyon analizi

Parametreler	Serum IGF-1	Nodül içi IGF-1	Serum IGFBP-3	Nodül içi IGFBP-3
Yaş	$r=-0,07$; $p=0,955$	$r=0,01$; $p=0,921$	$r=-0,04$; $p=0,718$	$r=-0,06$; $p=0,614$
VKİ	$r=0,2$; $p=0,868$	$r=-0,01$; $p=0,962$	$r=0,19$; $p=0,388$	$r=-0,01$; $p=0,928$
Nodül boyutu	$r=-0,03$; $p=0,777$	$r=-0,14$; $p=0,225$	$r=0,23$; $p=0,042^*$	$r=-0,08$; $p=0,509$
Serum IGF-1		$r=0,42$; $p=0,000^*$	$r=-0,11$; $p=0,343$	$r=-0,06$; $p=0,628$
Nodül içi IGF-1			$r=-0,09$; $p=0,417$	$r=-0,09$; $p=0,397$
Serum IGFBP-3				$r=0,12$; $p=0,283$

Olguların yaş, VKİ, nodül boyutları, serum ve nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin korelasyon analizi Tablo 13 'de gösterilmektedir. Yaş ve VKİ ile serum ve nodül içi değerler (IGF-1, IGFBP-3) arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$) Nodül boyutu ile serum IGFBP-3 düzeylerinin korelasyon analizinde zayıf pozitif yönlü ilişki saptandı ($p=0,042$ $r=0,23$, Grafik 1). Özellikle serum IGF-1 ve nodül içi IGF-1 düzeyleri arasında kuvvetli ve pozitif yönlü bir ilişki bulundu ($p=0,000$ $r=0,42$, Grafik 2).

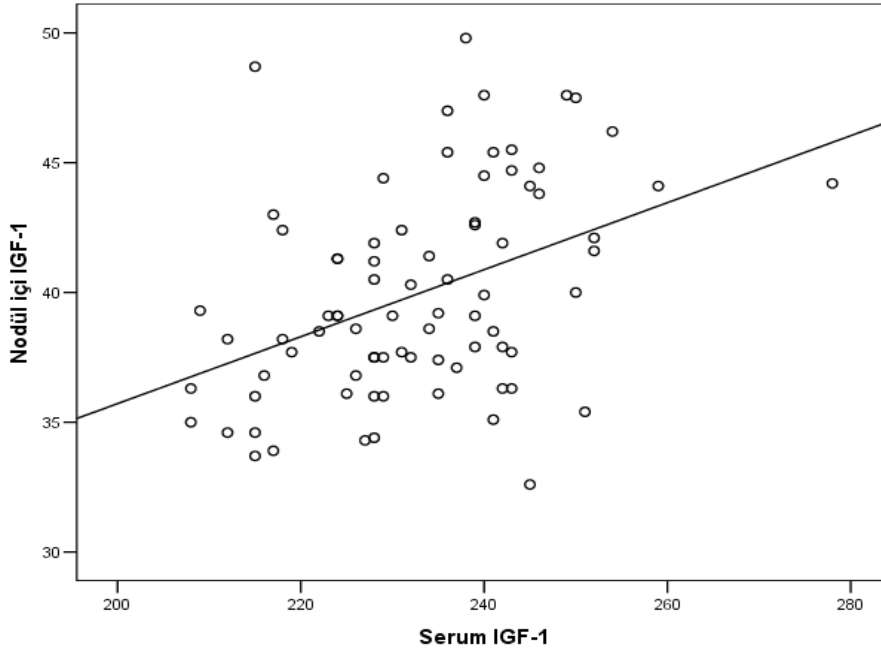
Tüm olgularda yaş ile serum ve nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi, fakat olgular tiroid fonksiyon testi sonuçlarına göre gruplandırıldığında sadece hipotiroidi grubundaki olguların yaş ile serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0,67$, $p=0,023$). Yaş ile nodül içi IGF-1 arasında da pozitif yönlü kuvvetli korelasyon saptandı ($r=0,77$, $p=0,006$).

Grafik 1: Tiroid nodül boyutu ile serum IGFBP-3 düzeyi korelasyon analiz grafiği



(Nodül boyutu [cm], serum IGFBP-3 [ug/ml])

Grafik 2: Serum IGF-1 ile nodül içi IGF-1 düzeyi korelasyon analiz grafiği



(Nodül içi IGF-1 [ng/ml], serum IGF-1[ng/ml])

5. TARTIŞMA

Tiroid neoplazilerinin patogeneğinde yer alan moleküler değişikliklerle ilişkili en çok kabul edilen hipotez TSH'nın uzun süreli uyarısının tiroidde büyümeğe yol açtığıdır (1,88). Büyüme uyarısı iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeğe uyarıcı immünglobulinler ve diğer bazı büyümeğe uyarıcı faktörler aracılığıyla oluşabilmektedir (46). Tiroid hücre kültürlerinde yapılan son çalışmalar diğer büyüme faktörlerinin yokluğunda TSH'nın mitojenik etkisinin az miktarda olup insülin veya IGF-1 varlığında arttığı gösterilmiştir (89).

Çalışmamızda, tiroid nodülleri açısından biyopsi ihtiyacı duyulan olgular çalışmaya alınarak, nodül patogeneğinde TSH, IGF-1 ve IGFBP-3'ün etkileri araştırılmıştır. Nodül içinde ve serumda bakılan IGF-1 düzeyleri serumda belirgin yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Benzer şekilde serum IGFBP-3 düzeyleri nodül içi değerlerine göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Kadın olguların serum IGF-1 düzeyi erkeklerden anlamlı yüksek gözlenmiştir ($p=0,028$). Henry Völzke ve arkadaşlarının çalışmasında nodüler tiroid hastalarında erkeklerde serum IGF-1 düzeyleri kadınlara göre anlamlı yüksek gözlenmiş (100). Daha önceki çalışmalarda da GH ve IGF-1 etkilerinde cinsiyet farklılıkları gözlenmiş (101). Recombinant GH verilen hastalarda yağsız vücut kitlesi ve insülin duyarlılığı erkeklerde daha belirgin olarak gözlenmiş, bu çerçevede hipertrofi ve hiperplaziye bağlı olarak , erkek tiroid dokusunun IGF-1 etkilerine kadınlara göre daha duyarlı olduğu düşünülmüş (101). Çalışmamıza alınan olgular cinsiyete göre ayrıldığında, yaş ve vücut kitle indeksi açısından benzerlik gözlenmiştir. Ölçülen IGF-1 yüksekliğinin kadın cinsiyetinde hormonal değişiklik ile bağlantılı yüksek olabileceği düşünüldü. Literatürlerden farklı olarak çalışmamızda kadın cinsiyetinde IGF-1 düzeyleri erkeklerden yüksek bulunmuştur.

İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1)'in tiroisit proliferasyonu, diferansiasyonu ve malignite oluşumunda önemli rol oynadığına inanılmaktadır (90). IGF-1'in hem insan hem de hayvan in vitro hayvan çalışmalarında tiroisitler için etkin bir mitojen olduğu gösterilmiştir (91). Tramontano ve arkadaşlarının fare tiroid hücre kültüründe yaptıkları çalışmada IGF-1'in in situ ekspresyon düzeyi normal tiroid dokusunda, kanser tiroid dokusuna göre daha düşük bulunmuştur (92). IGF-1, tiroisitler içinde, TSH iş birliği ile MAPK VE PI3K sinyal yolağını reseptör stimülasyonu ile aktive etmekte, bu sayede karsinoenezde transkripsiyonel genleri ve süreçleri düzenlemektedir (93). İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) ve İnsülin Like Growth Faktör Binding Protein-3 (IGFBP-3)'ün karsinogenezdeki rolü ile ilgili karşıt görüşler bulunsa da, bir dizi epidemiyolojik çalışmada, dolaşan IGF-1 düzeyi yüksekliği ve değişen IGFBP-3 düzeyleri , çoğu organda (meme, prostat, akciğer, kolon ve rektum) malignite potansiyelinin artması ile ilişkilendirilmiştir (94-95). Yaş, beslenme durumu, hem genetik hem de metabolik faktörler dolaşan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini etkilemektedir. Aynı zamanda, IGF-1 ve IGFBP-3 gen polimorfizmlerinin de çoğu kanser gelişiminde risk faktör olduğu çeşitli gruplar tarafından incelenmiştir. Li Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polimorfik IGFBP-3 'ün diferansiye tiroid kanseri gelişiminde genetik epidemiyolojik rolü olduğuna dair kanıt bulunmuştur (96).

Minuto ve arkadaşları tiroid cerrahi spesmenlerinde radyoaktif bağlam yöntemi ile IGF-1 düzeylerini değerlendirmiş. Çalışmada, IGF-1 düzeyleri nodüler ve kanser tiroid dokusunda, normal tiroid doku örneklerinden daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara göre nodüler guatr ve kanser patogenezinde IGF-1'in rolü olduğu düşünülmüştür (97). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, normal tiroid volümü olan çocuklar ile tiroid volümü artmış guatrlılarda serum IGF-1 değerleri karşılaştırılmış. Guatrlı çocuklarda IGF-1 değerleri anlamlı yüksek bulunmuş (106). Onado ve arkadaşları yaptığı diğer bir çalışmada, papiller tiroid ca hücrelerinde otokrin IGF-1 üretimi gözlenmiştir ve IGF-1 immünoreaktivitesi tiroid hücre kolonu ortamında gösterilmiştir (99). Yashiro ve arkadaşlarının çalışmasında, normal tiroid epitelinin yanı sıra malign tiroid epitelinde de IGF-1 reseptörleri saptanmıştır. IGF-1 bağlanması, tiroid cerrahi preparatlarında kanser spesmenlerinde benign ve normal tiroid spesmenlerine göre daha yüksek olarak gözlenmiştir (98).

Onado ve arkadaşlarının çalışmasında insan papiller tiroid kanser hücrelerinde IGF-1'in mitojenik etkileri gösterilmiştir. IGF-1 büyümede %200 artışa sebep olmuştur (99).

Araştırmamızda, aspirasyon sitolojisine göre %8,7 oranında şüpheli ve malign nodül saptanmıştır. Ameliyata gönderilen %16,2 olgunun %23'ünde diferansiye tiroid kanseri tespit edilmiştir. Literatürlerde, geniş TİİAB serilerinin değerlendirilmesinde nodüllerin %70 (%53-90)'i benign, %4 (%1-10)'ü malign,%10 (%5-23)'u şüpheli veya belirsiz (folliküler veya Hürthle hücreli tümör yönünden), %17 (%15-20)'sinin yetersiz materyal olarak rapor edildiği bildirilmektedir (102). Çalışmamızda ise nodüllerin %65'i benign, %1,25 (%1-10)'i malign, %7,5'u şüpheli veya belirsiz ve %10'u yetersiz materyal olarak değerlendirilmiştir. Nodüllerin aspirasyon sitolojisi sonuçlarımızda, literatüre göre daha düşük oranda yetersiz materyal saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda tiroid nodüllerinde malignite oranı yaklaşık %5'tir (103). Çalışmamıza dahil edilen olgular içinde malignite oranı %3,75 olarak literatür ile uyumludur. İnce iğne aspirasyon sitolojisine göre şüpheli ve malign olanlar ile cerrahiye verilen olgular ve opere olmayan olguların TSH, serum ve nodül içi IGF-1,IGFBP-3 düzeyleri, birbirleri arasında karşılaştırıldığında anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Serum IGF-1 ve TSH, özellikle iyot eksikliği buluna bölgelerde yaşla beraber azalmaktadır. Guatr riskinin ise yaşla beraber arttığı gözlenmiştir. (100). Yapılan araştırmalarda yaş önemli bir faktör olarak gözlenmiştir (100). Çalışmamızda 45 yaş üstündeki olguların TSH değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p=0,009$). Önceki çalışmalarda da TSH düzeylerinin yaş artışı ile azaldığı gözlenmiştir (100). Araştırmamızda serum IGF-1 düzeyleri ortalaması 45 yaş üzeri olgularda, 45 yaş altı olgulara göre daha düşük bulundu, fakat hastalarda yaş ile IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi. Hipotiroidi saptanan hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde, yaş ile serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edildi ($p=0,023$, $r=0,67$). Benzer şekilde yaş ile nodül içi IGF-1 düzeyleri arasında da pozitif yönlü korelasyon gözlendi ($p=0,006$, $r=0,77$). Hipotiroidi olgularında yaş artışı ile IGF-1 düzeylerinde de artış olduğu düşünüldü. Hipotiroid ve nodüler tiroid hastalığında yaş ve serum IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiye dair bulgu literatürlerde rastlanmamıştır.

Iglesias ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşüklüğü ile hipotiroidizm arasında kuvvetli ilişkili bulunmuş (104). Çalışmada sonuç olarak tiroid fonksiyonlarının GH-IGF aksını etkilediği gösterilmiş. Araştırmamızda, hipotiroidizm ve hipertiroidizm saptanan olguların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen olguların büyük çoğunluğunun ötiroidik olması, hipotiroidik ve hipertiroidik olguların sayısının daha az olması sebebiyle ilişki gözlenmediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, multinodüler olguların nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri tek nodüllü olgulara göre yüksek saptandı ($p=0,001$). Nodüler guatr patogeneğinde IGF-1 ve IGFBP-3'ün etkili olduğunu gösteren anlamlı bir bulgudur. Akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda da IGF-1'in yüksek bulunması ve bu hastalarda multinodüler guatr gelişimi IGF-1'in guatrogenез yapıcı etkisini düşündürmektedir (107).

Araştırmamızda tiroid nodüllerinin sintigrafik bulguları (hipoaktif-hiperaktif) ile tiroid nodüllerinde ve serumda IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi. Eszlinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sıcak ve soğuk tiroid nodüllerinde büyüme faktörlerinin ekspresyonu incelenmiş ve çevre dokuyla kıyaslandığında hipoaktif nodüllerde ve hiperaktif nodüllerde IGF-1 farklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ortaya koymuştur (105). Yine aynı şekilde başka bir çalışmada tiroid nodüllerinin sintigrafik bulguları ile tiroid nodüllerinde IGF-1 tutulumunun pozitifliği ve tutulum düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı kabul edilmiştir (37). Bu bulgular IGF-1 ile sintigrafik bulguların ilişkili olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda nodül boyutu ile serum IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p=0,042$, $r=0,23$). IGF-1 düzeyleri ile tiroid volümü arasında ilişki gözlenmezken, tiroid volümü artışına paralel IGFBP-3 düzeylerinde hafif artış tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında, opere olan nodüler guatrlı hastalarda cerrahi piyeslerde tiroid nodüllerinin hacimleri ile IGF-1 tutulum düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde tiroid nodüllerinin hacimleri ile IGF-1 tutulum düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüş (37).

Ayrıca total tiroid hacimleri ile IGF-1 tutulum düzeyleri arasında da anlamlı ilişki olmadığı görülmüş (37). Diğer bir çalışmada, tiroid kanserlerinde tümör çapı ile

IGF-1 tutulumu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş (108). Akromegali hastalarında tiroid volümü ile GH, IGF-1 ve TSH düzeylerinin korelasyonu araştırılmış. İlişki bulunmazken çalışma sonucunda GH ve IGF-1 düzeylerinin tiroid dokusu üzerinde anlamlı etkileri olduğu bildirilmiştir (107). Ayrıca, araştırmamızda serum IGF-1 ve nodül içi IGF-1 arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p=0,000$) ($r=0,42$).

Çalışmamızda, IGF-1 düzeyinin multinodüler olgularda daha yüksek saptanması, tiroid volümü artışına paralel IGFBP-3 düzeylerinde artış olması; nodüler guatr patogenezinde IGF-1 ve IGFBP-3'ün etkili olduğu gösteren anlamlı bulgulardır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak araştırmamızda;

- Nodül içinde ve serumda bakılan IGF-1 düzeyleri serumda belirgin yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde serum IGFBP-3 düzeyleri nodül içi değerlerine göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.
- Kadın olguların serum IGF-1 düzeyi erkeklerden anlamlı yüksek olarak gözlenmiştir.
- Aspirasyon sitolojisine göre %8,7 (7 olgu) oranda şüpheli ve malign nodül saptanmıştır. Ameliyata gönderilen 13 (%16,2) olgunun 3' (%23) diferansiye tiroid kanseri olarak gözlenmiştir.
- Olgular içinde malignite oranı %3,75 olarak saptanmıştır.
- İnce iğne aspirasyon sitolojisine göre şüpheli ve malign olanlar ile cerrahiye verilen olgular ve opere olmayan olguların TSH, serum ve nodül içi IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri, birbirleri arasında karşılaştırıldığında anlamlılık gözlenmemiştir.
- Çalışmamızda 45 yaş üstündeki olguların TSH değerleri anlamlı düşük bulunmuştur.
- Hipotiroidi olgularında yaş artışı ile IGF-1 dzylerinde de artış olduğu gözlendi.
- Hipotiroidi ve hipertiroidi saptanan olguların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlılık gözlenmemiştir.
- Multinodüler olguların nodül içi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri diğer olgulara göre yüksek saptandı.
- Tiroid nodüllerinin sintigrafik bulguları (hipoaktif-hiperaktif) ile tiroid nodüllerinde ve serumda IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatikselsel olarak anlamlı olmadığı gözlendi.
- Nodül boyutu ile serum IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.
- Serum IGF-1 ve nodül içi IGF-1 arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Tezelman S. Nontoksik guatr. Endokrin Cerrahisi. _stanbul Üniversitesi Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2002; 435-45.
- 2- Tezelman ST, Siperstein AE. In: Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH,Duh QY (ed): Textbook of Endocrine Surgery.WB Saunders. Philadelphia. 1997;28:214-227.
- 3- Wang Y, Nishida S, Sakata T, Elalieh HZ, Chang W, Halloran BP, Doty SB, Bikle DD. Insulin-Like Growth Factor-I is Essential For Embryonic Bone Development. University of California, Endocrine Society 30,31 (2006)
- 4- PpurBaker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin- like growth factors in embryonic and postnatal growth, Cell 75, 73–82, 1993.
- 5- Turgut G, Kaptanoğlu B, Turgut S, Genc O, Tekinturk S. Influence of acute exercise on urinary protein, creatinine, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF Binding Protein-3 concentration in children, Tohoku J Exp Med, 201, 165-170, 2003.
- 6- Turgut S, Kaptanoğlu B, Emmungil G, Turgut G. increase plasma levels of growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 in pregnant rats with exercise. Turkey Tohoku J. Exp. Med, 208, 75-81, 2006.
- 7- Torres-Aleman I. Insulin-like growth factors as mediators of functional plasticity in the adult brain. Horm. Metab. Res. 31, 114–119, 1999.
- 8- Iglesias P, Bayon C, Mendez J, Gancedo PG, Grande C, Diez JJ . Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1,and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. Department of Endocrinology Nov;11(11):1043-8, 2001.
- 9- Vesely D, Astl J, Latuvka P, Matucha P, Betka J. Serum Levels of IGF-I, HGF, TGFβ1, bFGF and VEGF in Thyroid Gland Tumors Physiol. Res. 53: 83-89, Czech Republic,2004.

- 10- Maiorano E, Perlino E, Triggiani V V, Nacchiero M, Giove E, Ciampolillo A. Insulinlikegrowth factor-1 and insulin-like growth factor receptor in thyroid tissues of patients with Graves' disease. *Int J Mol Med.* 1998 Oct;2(4):483-486.
- 11- Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroidcancer. *Endocr Rev* 1994;15:202-232
- 12- Burikhanov R, Coulonval, K, Pirson 1, Lamy F, DumontJE, Roger PP. Thyrotropin via cyclic AMP induce sinsulin receptor expression and insulin co-stimulationof growth and amplifies insulin and insulin-like growth factor signaling pathways in dog thyroid epithelialcells. *J Biol Chem* 1996;271:29400-406 .
- 13- Fujimoto J, Brenner-Gati L. Protein kinase-C activationduring thyrotropin-stimulated proliferation of rat FRTL-5 thyroid cells. *Endocrinology* 1992;130:1587-92
- 14- Minuto F, Barreca A, del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ;68:621-626.
- 15- Decuypere E, Van Asa P, Van der Geyten S, Darras VM. Thyroid hormone availability and activity in avian species. *Domestic Animal Endocrinology* 29,63-77, 2005.
- 16- Thomas D. Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model. *Crit Rev Oncog* 1993;4:1-23.
- 17- Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
- 18- Moore KL. The Neck. In: *Clinically Oriented Anatomy.* 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins. 1992: 783-852.
- 19- İşgör A. Anatomi. In: *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 1st Ed: İşgör A, İstanbul, Avrupa Tıp. 2000: 515-540.
- 20- Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: *Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery.* Int Ed: Skandalakis JE, Greece, Paschalidis Medical Publications. 2004: 1-116.

- 21- Arıncı K., Elhan A. Anatomi, Güneş Kitapevi 3. baskı; 349 (2001).
- 22- LaFranchi SH, Hanna CE, Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. The thyroid gland and its disorders. Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Charles C. Thomas, Springfield, IL, p. 343, 2005.
- 23- Yılmaz C. Embriyoloji. Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 6-8, 2005.
- 24- Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 8-14, 1997.
- 25- Greenspan FS. The thyroid gland, in: F.S. Greenspan, D.G. Gardner (Eds.), Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed, McGraw Hill, New York, pp. 215–247, 2004
- 26- Ede B. Tiroid Cerrahisinde Tiroid Hormonlarının Peroperatif Değişimleri. (Uzmanlık Tezi) İstanbul, 2006.
- 27- Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. J. Endocrinol. Invest. 27 (Suppl. (6)), 105-119, 2004.
- 28- Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1661-1687, 1999.
- 29- Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek D (ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 1523-1524, 1996.
- 30- Spencer CA, Thyroid testing for the new millennium. Thyrotropin/thyroid stimulating hormone (TSH) measurement, Thyroid 13, 33–44, 2003.
- 31- Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, Kaprinis G. Peripheral thyroid dysfunction in depression. The World Journal of Biological Psychiatry; 7(3): 131-137, 2006.
- 32- Veerle MD, Serge G, Eduard RK. Thyroid hormone metabolism in poultry. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 4 (1), 13–20, 2000.

- 33- Clement K, Viguerie N, Diehn M, Alizadeh A, Barbe P, Thalamas C, Storey JD, Brown PO, Barsh GS, Langin D. In Vivo Regulation of Human Skeletal Muscle Gene Expression by Thyroid Hormone. *Genome Res.* 12: 281-291, 2002.
- 34- Dorshkind K, Horseman ND. The Roles of Prolactin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Thyroid Hormones in Lymphocyte Development and Function: Insights from Genetic Models of Hormone and Hormone Receptor Deficiency. *U.S.A. Endocrine Reviews* 21(3): 292–312, 2000
- 35- Yvonne Y. Shao, Lai Wang, R. Tracy Ballock. Thyroid hormone and the growth plate *Rev Endocr Metab Disord* DOI 10.1007/s 11154-006-9012-2. Springer Science, Business Media, LLC, 2006.
- 36- Raziye Kursunluoğlu, Hipertiroidizm ve hipotiroidizm ile insülin like growth faktör-1 ve isülin like growth faktör binding protein-3 ün ilişkisi; Uzmanlık tezi, Pamukkale üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü, Fizyoloji ana bilim dalı;2007
- 37- Dr.Engin Baştürk, Nodüler guatr oluşumunda insülin benzeri büyüme faktörünün rolü; Uzmanlık tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi,Genel Cerrahi Klinigi,Klinik Sefi: Doç. Dr. Mustafa Öncel,İstanbul;2007
- 38- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):112-7.
- 39- Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol.* 2006 Jul;15(1):33-42.
- 40- Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control.* 2006 Apr;13(2):89-98.
- 41- Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, Gauger PG, Thompson NW. Aberrant Apoptosis in Thyroid Epithelial Cells from Goiter Nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(9):4264–4272
- 42- Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med.* 1995 Dec;99(6):642-50.

- 43- Liska J, Altanerova V, Galbavy S, Stvrtina S, et al. Thyroid tumors: histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocr Regul.* 2005 Sep;39(3):73-83.
- 44- DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006 Dec 15;94(8):662-9.
- 45- Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery.* 2007 Dec;142(6):1003-10.
- 46- Fletti S., Foti D., Costante G., Rapoport B., Recombinant Human Thyrotropin (TSH) Receptor In a Radioreceptor Assay for the Measurment of TSH Receptor Autoantibodies. *J Clin Endocrinal Metab,* 72:5, 1096 -1101,1991.
- 47- Bilgin Silan, Non Toksik Nodüler Guatrlı Hastalarda Serum IGF-1 Düzeyi ve Levotroksin Süpresyon Tedavisinin Bu Faktör Üzerine Etkisi; Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,2001
- 48- Peter h.J., Burgi U.,Gerber H.: Pathogenesis of Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter, Werner and Ingbar's The Thyroid, (Ed) Lewis E., seventh Edition ,Philadelphia , 890-893 ,1996.
- 49- Schwarz AE, Neiburgs HE, Davies TF, Gilbert PL, Friedman EW. The place of fineneedle biopsy and diagnosis of nodules of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 155:54-58.
- 50- Lawrence W, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with nodules. *J Surg Oncol.* 2002; 80:157-170.
- 51- Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. In İsgör A (ed): Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi, 1.baskı, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000; 9:169-180.
- 52- Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Principles of Surgery, 7th ed. New York, Mc Graw Hill. 1999; chap. 36:1661-1715.

- 53- Al Salah MS, Al Catan KM. Incidence of carcinoma in multinodular goitre Saudi Arabia. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*.1994; 39:106-108.
- 54- Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kisin E, Rosner F. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goitres. *Endocrine Practice*. 2000; 6:5-7.
- 55- Solbiati L, Cioffi V, Ballaratti E. Ultrasonography of the Neck. *Radiol Clin North Am* 1992;30:941-954.
- 56- Snell RS. The thyroid gland. *Clinical Anatomy for Medical Students*. 3rd Edition. Boston: Little, Brown and Company, 1986:128-138.
- 57- Clark OH. *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Missouri, The Mosby Company 1985;196:361-370.
- 58- Rumack CM. *Diagnostic Ultrasound*. Denver: Elsevier Science, 1998:703-729.
- 59- Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-2424.
- 60- Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. *Ultrasound Quart* 1994;12:21-43.
- 61- Urso M, Angelillis L, Ambrosio GB. Vascularization of single thyroid nodule as an indicator malignant neoplasm: a study using echo-color-Doppler. *Ann Ital Med Int* 1996;11:175-179.
- 62- Tuncel E. *Klinik Radyoloji*. Bursa: Günes & Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:72-102.
- 63- Attie JN. Thyroid cancer: current controversies. In Schein M, Wise L (eds): *Crucial Controversies in Surgery*, Karger Landes Systems. 1998; 215-226.
- 64- Cheung YS, Poon CM, Mak SM, Suen MW, et al. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules--how well are we doing? *Hong Kong Med J*. 2007 Feb;13(1):12-5.
- 65- Marrazzo A, Casa L, David M, Lo Gerfo D, et al. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules. *Chir Ital*. 2005 Jan-Feb;57(1):65-70.
- 66- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-49.

- 67- Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001 Mar;8(2):92-100.
- 68- Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in nodular thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 May;124(5):531-6.
- 69- Duek SD, Goldenberg D, Linn S, Krausz MM, et al. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today*. 2002;32(10):857-61.
- 70- Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iacconi P, et al. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Aug;33(6):769-75.
- 71- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.
- 72- Perros P. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. London: Royal
- 73- Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71
- 74- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*.1997;126(3):226-31.
- 75- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği; Tiroid Hastalıkları Tanı ve TedaviKlavuzu-2013
- 76- Adem Karataş, Serdar Giray²,Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları, *Ulusal Cerrahi Dergisi*; 2009, Cilt 25, Sayı 3, 092-096
- 77- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos

RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167.

78- AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.

79- Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, et al. Management of thyroid nodules: A clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1443-9.

80- Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154-9.

81- Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: A crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 621-8.

82- Erdogan MF, Kamel N, Aras D, et al. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998; 8: 1087-90.

83- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.

84- Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: A review. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 383-90.

85- Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience. *Thyroid* 1997; 7: 699-704

86- Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003; 13: 941-7.

- 87- Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* 2004; 10: 276-83.
- 88- Doç. Dr. Alptekin Gürsoy, Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan A'dan Z'ye klinik tiroidoloji, 2012
- 89- Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, Gauger PG, Thompson NW. Aberrant Apoptosis in Thyroid Epithelial Cells from Goiter Nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(9):4264–4272
- 90- Vella V, Sciacca L, Pandini G, et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol.* 2001;54(3):121–124
- 91- Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev.* 2000;21(3):215–244
- 92- Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar SH. Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves' IgG. *Endocrinology.* 1986;119(2):940–942
- 93- Ciampolillo A, De Tullio C, Giorgino F. The IGF-I/IGF-I receptor pathway: implications in the pathophysiology of thyroid cancer. *Curr Med Chem.* 2005;12(24):2881–2891
- 94- Iglesias P, Bayon C, Mendez J, Gancedo PG, Grande C, Diez JJ. Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Thyroid* 2001;11:1043e1048.
- 95- Rodriguez-Arnao J, Miell JP, Ross RJM. Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:169e173.
- 96- Li Xu, Liliana Mugartegui, Guojun Li, Functional polymorphisms in the insulin-like binding protein-3 gene may modulate susceptibility to differentiated thyroid carcinoma in Caucasian Americans

- 97- Minuto F, Barreca A, Del Monte P, Cariola P, Torre GC, Giordano G 1989 Immunoreactive insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 68:621–626
- 98- Yashiro T, Ohba Y, Murakami H, Obara T, Tsushima T, Fujimoto Y, Shizume K, Ito K 1989 Expression of insulin-like growth factor receptors in primary human thyroid neoplasms. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121:112–120
- 99- HASNAIN M. KHANDWALA, IAN E. MCCUTCHEON, The Effects of Insulin-Like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth, *Endocrine Reviews* 2000 21(3): 215–244
- 100- Henry Volzke, Nele Friedrich, Association between Serum Insulin-Like Growth Factor-I Levels and Thyroid Disorders in a Population-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(10):4039–4045,2007
- 101- Giannoulis MG, Boroujerdi MA, Powrie J, Dall R, Napoli R, Ehrnborg C, Pentecost C, Cittadini A, Jorgensen JO, Sonksen PH 2005 Gender differences in growth hormone response to exercise before and after rhGH administration and the effect of rhGH on the hormone profile of fit normal adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:315–322
- 102- AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
- 103- Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 102-32
- 104- Iglesias P, Bayón C, Méndez J Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Thyroid*. 2001 Nov;11(11):1043-8
- 105- Eszlinger M, Krohn K, Kratzsch J, Voigt C, Paschke R. Growth Factor Expression in Cold and Hot Thyroid Nodules. *Thyroid*. Feb 2001, Vol.11, No.2 :125 -135.

- 106- Brzozowska M, Kinalska I, The level of IGF-1 and TGF-beta-1 in the blood serum and the thyroid size in children with normal ioduria, *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005;11(4):215-20
- 107- Cannavò S, Squadrito S Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up. *Horm Metab Res.* 2000 May;32(5):190-5
- 108- Maiorano E, Ambrosi A, Giorgino R, Fersini M, Pollice L, Ciampolillo A. Insulinlike growth factor 1 (IGF-1) in multinodular goiters: a possible pathogenetic factor. *Pathol Res Pract.* 1994 Nov;190(11):1012-6.
- 109- Cannova S., Squarito S., Finocchiaro M.D., Curto L., Almato B., Vieni A., Trimarchi F., :Goiter and follow-up . *Hormon Metab. Res.* , 32(5) :190 -5 ,2000.
- 110- Cheung N.W., Boyages S.C.: The Thyroid Gland in Acromegaly:an Ultrasonographic Study .46(5):545-9,1997.
- 111- Beere H.M Soden J., Tomlinson S.,bidey S.P.: Insulin-Like Growth Factor-I Production and Action in Porcine Thyroid Follicular Cells in Monolayer : Regulation by Transforming Growth Bactor –Beta ,*J.Endocrinol*,130:1,3-9,1991.
- 112- Tode B .,Serio M., Rotella C .M ., Galli G ., Franceschelli F., Tanini A., Toccafondi R. : Insulin-Like Growth Factor-I : Autocrine Secretion by Human Thyroid Follicular Cells in Primary Culture , *J. Clin. Endocrinol. Metab.* , 69:3 639-47 ,1989.
- 113- David R. C. :IGF I and Its Binding Proteins, *Endocrinology* ,(Eds) De Groot L..J ., Jameson J.L.,Fourty Edition , USA, WB Saunders Company,439-460, 2001.
- 114- Torre G., Barreca A., BorgonovoG., Minuto M ., Ansaldo G.L., Varaldo E., Minuto F. : Goiter Recurrence in Patient Submitted to Thyriod –Stimulating Hormone Suppression:Possible Role of Insulin-like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factors-Binding Proteins, *World J. Surg.* 24:913-922,2000.
- 115- Baran D.T: The skeletal System in Hypothroidism. Werner and Ingbar’s the Thyroid,(Ed) Lewis E..., Seventh Edition,philadelphia,853-854,1996.

- 116- Snyder P .J. :The Pituitary in Hypothyroidism . Werner and Ingbar's The Thyroid ,(Ed) Lewis e ., Seventh Edition , Philadelphia , 836-838 ,1996.
- 117- Copeland X.C., Collet R.B., Delvin J.T.: The Relationship Between IGF I Adipsity and Aging ,*Methabolism* ,1990,39,584-587
- 118- Hoyt E.C.Van Wyk J.J., Lund P.K.:Tissue and Development Specific Regulation of a Complex Family of Rat Insulin -like Growth Factor I Messenger Ribonucleic Acndexids. *Mol Endocrinol* 11,2:11 .1077-86,1988.
- 119- Zimmermann E.M., Li L., Hoyt E.C., Pucilowska J. B., Lichtman S., Lund P.: Cell-Specific Localization of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein mRNAs in Rat Liver , *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* ,278:3, G447-57, 2000.
- 120- Jull A ., Bang P .,N.T .:Serum IGf L in 1030 Healty Children ,Adelencents and Adults Relation to age ,Sex , Stage of Puberty , Testicular size and Body Mass Index , *J of Clin Endocrinol and Metab* , 78;3 ,744-752 ,1994.
- 121- Kopchick J.J.: Growth Hormone . *Endocrinology* ,(Eds) Degroot L.J Jameson J.L.,Fourth Edition, USA,WB Saunders company , 389-404 ,2001.
- 122- Miell J.P., Zini N., Quin J.D.:Reversibl Effects of Cessation and Recommencemt of Thyroxine Treatment on IGFs and IGFBP in Patients with total Throidectomy ,*J of Clin Endocrinol and Metab* , 79(5) ,1507-1512, 1994.
- 123- Rosenfeld R.G ,Wilson D.N ., Lee P.D., Hintz R.L .: Isulin like Growth Factors L and 2 in the Evoluation of,Growth Retardation ,*J Pediatr* ,139,428-433, 1986.
- 124- Thissen J.P Ketelsleger J.M ., Louis E. : Nutritional Regulation of the Insulin like Growth Factors , *Endocrine Reviews*, 15(1), 88-101 ,1994.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 20/03/2012
TOPLANTI NO : 2012/06

KARARLAR :

21- ZKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU'nun sorumluluğunda yapılacak olan 2012-51-20/03 Protokol no'lu "İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Tiroid Nodüllü Hastalarda Nodül İçi ve Serum IGF-1 (İnsülin Like Growth Faktör-1) ve IGFBP-3 (İnsülin Like Growth Faktör Binding Protein-3) Düzeylerinin Araştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Olgular ve Tüm Verilerinin Tablosu

	barkod	yaş	cinsiyet	tiroidfonksiyon	operasyon	BOY	kilo	tsh	st3	st4	igf1s	igfbp3s	igfbp3x	igfbp3bx	tiroidsintigrafi	nodülüsayisi	nodülüzelligi	nodülhalkulu	boyut	kalsifite	kistikler...	sınırları...	solunum...	kandanişitopatoloji
1	362543	61	erkek	hipertiroid	yok	1,76	77,040	7,70	2,60	208	4,2	36,3	,134	hiperaktif	iki	izoekoik	yok	61,91	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
2	357099	63	kadın	hipertiroid	yok	1,63	72,010	3,40	1,50	219	5,7	37,7	,135	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	5,93	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
3	479035	56	kadın	ötiroid	yok	1,51	66,500	4,00	1,20	235	5,7	37,4	,067	hipoaktif	bir	hipoekoik	yok	2,06	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
4	132762	50	kadın	ötiroid	yok	1,58	95,500	3,80	1,10	227	5,9	34,3	,081	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	4,16	var	var	yok	var	yok	betsd 2
5	367175	46	erkek	ötiroid	yok	1,68	78,2,3...	3,10	1,10	228	4,9	41,9	,239	hipoaktif	bir	hipoekoik	var	15,41	yok	var	yok	var	var	betsd 2
6	363644	38	erkek	hipertiroid	var	1,75	70,100	3,60	1,80	236	6,3	45,4	,334	hiperaktif	multiple	hipoekoik	var	4,39	var	var	yok	var	yok	betsd 1
7	17662	65	kadın	ötiroid	yok	1,53	74,500	3,50	,90	217	5,8	43,0	,227	hipoaktif	multiple	hipoekoik	yok	7,95	yok	var	yok	var	yok	betsd 1
8	561984	51	erkek	hipotiroid	var	1,73	88,1,4...	4,00	,70	234	5,8	41,4	,079	hipoaktif	bir	izoekoik	yok	15,90	var	var	yok	yok	yok	betsd 1
9	566582	81	kadın	hipertiroid	yok	1,53	58,090	6,00	1,00	215	6,0	33,7	,088	hiperaktif	bir	izoekoik	yok	11,70	yok	var	yok	yok	yok	betsd 1
10	568579	56	kadın	hipotiroid	yok	1,58	60,1,2...	1,50	1,07	216	5,7	36,8	,233	hipoaktif	multiple	hipoekoik	var	1,77	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
11	199204	56	erkek	hipertiroid	yok	1,67	78,040	1,50	,70	223	6,4	39,1	,245	hiperaktif	multiple	hipoekoik	yok	5,04	var	var	yok	var	yok	betsd 2
12	363108	56	kadın	ötiroid	var	1,52	87,1,1...	4,10	1,10	226	5,4	36,8	,462	hipoaktif	multiple	hipoekoik	yok	17,48	yok	var	yok	yok	yok	betsd 2
13	169818	55	erkek	ötiroid	yok	1,67	96,400	3,50	1,10	228	4,5	37,5	,246		üç	izoekoik	yok	1,45	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
14	20719	49	erkek	ötiroid	var	1,69	112,400	4,50	,80	239	5,6	39,1	,274	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	59,58	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
15	71188	60	kadın	hipertiroid	yok	1,65	97,250	3,20	,90	224	6,3	41,3	,268	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	1,14	yok	var	yok	var	yok	betsd 1
16	83048	70	kadın	hipertiroid	yok	1,53	61,150	4,80	1,46	239	3,9	42,6	,278	hipoaktif	multiple	izoekoik	var	2,55	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
17	177651	47	kadın	hipotiroid	var	1,64	58,10,...	3,50	,60	208	3,5	35,0	,172		bir	hipoekoik	yok	1,98	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
18	375598	48	kadın	ötiroid	yok	1,68	78,700	3,40	,60	212	6,3	38,2	,383		bir	hipoekoik	yok	1,01	var	var	yok	var	yok	betsd 1
19	184510	69	kadın	hipertiroid	yok	1,60	76,020	3,50	2,20	225	6,2	36,1	,196	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	8,46	var	var	yok	yok	yok	betsd 2
20	81339	42	kadın	ötiroid	yok	1,59	70,900	3,40	1,00	228	4,9	36,0	,189	hipoaktif	üç	hipoekoik	yok	1,05	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
21	376357	60	kadın	hipertiroid	yok	1,68	75,300	3,50	,90	242	6,0	37,9	,287		multiple	izoekoik	yok	16,17	yok	var	yok	var	yok	betsd 3
22	130032	34	kadın	ötiroid	var	1,78	80,1,3...	3,80	,90	243	4,8	36,3	,254	hipoaktif	multiple	hipoekoik	yok	6,11	yok	var	yok	var	yok	betsd 1
23	369527	50	kadın	ötiroid	yok	1,59	70,1,0...	3,40	,80	228	5,6	40,5	,312	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	1,37	var	var	yok	var	var	betsd 2
24	372486	80	kadın	hipertiroid	yok	1,60	77,280	3,50	,87	241	4,4	35,1	,506	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	1,85	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
25	219669	39	erkek	hipotiroid	var	1,67	66,5,4...	5,30	,90	212	5,2	34,6	,243	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	31,85	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
26	370297	40	kadın	ötiroid	yok	1,57	90,1,6...	3,10	1,02	215	5,6	34,6	,389	hipoaktif	bir	hipoekoik	var	4,35	yok	var	yok	var	yok	betsd 1
27	375776	59	kadın	ötiroid	yok	1,68	76,570	2,70	,90	231	3,8	42,4	,239		iki	izoekoik	var	1,38	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
28	376890	26	kadın	ötiroid	yok	1,58	75,600	2,80	1,16	229	4,2	36,0	,143		bir	izoekoik	yok	14,72	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
29	221065	44	kadın	ötiroid	yok	1,60	73,2,5...	1,70	,90	237	3,4	37,1	,113	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	,25	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
30	377454	63	kadın	hipertiroid	yok	1,55	60,010	2,50	1,96	251	4,1	35,4	,175	hiperaktif	bir	hipoekoik	var	8,74	yok	var	yok	var	yok	betsd 3
31	374999	75	erkek	hipertiroid	yok	1,83	84,022	3,40	1,36	224	4,7	39,1	,140	hipoaktif	bir	hipoekoik	yok	4,62	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
32	365009	53	kadın	hipertiroid	yok	1,54	80,180	4,00	1,10	224	4,7	39,1	,140	hipoaktif	multiple	izoekoik	var	1,06	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
33	208604	34	kadın	ötiroid	yok	1,54	67,900	4,00	1,14	240	3,6	39,9	,219		multiple	izoekoik	yok	,68	yok	var	yok	var	yok	betsd 2
34	24133	62	erkek	ötiroid	yok	1,67	72,880	2,90	1,08	218	4,6	38,2	,129	hipoaktif	bir	izoekoik	var	1,21	yok	var	yok	var	yok	betsd 2

	barkod	yaş	cinsiyet	tiroidfonsiyon	operasyon	BOY	kilo	tsh	st3	st4	igf1s	igfbp3s	igf1bx	igfbp3bx	tiroidsintigrafi	nodülsarıyisi	nodülozelligi	nodulhulosu	boyut	kalsiyum	kistik	sinirler	solunum	kanlı	sitopatolojisi
35	266631	57	kadın	hipertiroid	yok	1,65	89	,110	2,50	1,23	228	5,6	37,5	,129	hipoaktif	multiple	hipoekoik	var	7,51	var	var	var	var	var	betsd 2
36	262208	46	kadın	ötiroid	var	1,60	77	1,6...	2,40	1,10	222	4,4	38,5	,091	normoa...	iki	izoekoik	yok	4,37	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
37	96703	64	erkek	ötiroid	yok	1,72	105	1,3...	2,60	,95	230	5,5	39,1	,204	hipoaktif	iki	izoekoik	var	4,21	var	yok	yok	yok	yok	betsd 2
38	378866	73	kadın	hipertiroid	yok	1,60	85	,030	6,70	,98	236	5,4	40,5	,085	hiperaktif	bir	hipoekoik	yok	5,20	yok	var	yok	yok	yok	betsd 3
39	248901	54	kadın	hipertiroid	yok	1,60	65	,280	2,25	1,09	232	5,7	40,3	,132	hipoaktif	multiple	hipoekoik	yok	3,93	yok	var	var	yok	yok	betsd 2
40	32703	40	kadın	ötiroid	yok	1,60	81	2,4...	2,60	1,03	231	2,9	37,7	,484	.	üç	izoekoik	var	,41	yok	yok	yok	yok	var	betsd 2
41	347526	70	kadın	ötiroid	var	1,57	93	1,2...	3,50	1,17	215	4,2	36,0	,140	hiperaktif	iki	hiperek...	yok	7,27	yok	yok	var	var	yok	betsd 2
42	372617	47	kadın	hipotiroid	yok	1,66	85	17...	3,80	1,02	209	4,8	39,3	,111	.	iki	hipoekoik	var	,30	var	yok	yok	var	yok	betsd 4
43	121680	51	erkek	ötiroid	var	1,69	86	2,0...	4,20	1,10	217	5,3	33,9	,213	.	bir	hipoekoik	yok	29,45	yok	var	yok	yok	var	betsd 2
44	304885	30	kadın	ötiroid	yok	1,61	76	,800	4,06	,80	228	6,1	34,4	,178	hipoaktif	bir	izoekoik	yok	11,64	yok	var	yok	yok	yok	betsd 2
45	136343	54	kadın	hipotiroid	var	1,61	82	6,6...	3,20	1,17	234	4,1	38,6	,318	normoa...	bir	izoekoik	yok	4,19	yok	yok	yok	yok	yok	betsd 2
46	373106	52	kadın	ötiroid	yok	1,65	105	,890	3,20	1,10	241	5,8	38,5	,148	hipoaktif	bir	hipoekoik	yok	10,14	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
47	371705	66	erkek	hipertiroid	yok	1,75	92	,004	6,70	1,35	224	5,8	41,3	,642	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	18,93	var	var	yok	var	yok	betsd 2
48	193544	54	erkek	hipertiroid	yok	1,75	90	,070	3,09	1,05	245	5,6	32,6	,249	hiperaktif	üç	hiperek...	yok	3,53	yok	var	yok	var	yok	betsd 3
49	267883	54	kadın	ötiroid	var	1,65	86	,400	2,50	,90	232	3,3	37,5	,140	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	2,65	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
50	380643	82	erkek	ötiroid	var	1,60	60	1,1...	4,40	,90	229	4,2	37,5	,080	.	bir	hipoekoik	yok	41,65	yok	var	yok	var	yok	betsd 6
51	374796	78	kadın	ötiroid	var	1,55	61	,400	3,20	,90	242	5,6	36,3	,234	hipoaktif	multiple	hipoekoik	yok	3,78	yok	var	yok	yok	yok	betsd 2
52	374796	78	kadın	ötiroid	var	1,55	61	,400	3,20	,90	235	5,8	36,1	,339	hipoaktif	multiple	hipoekoik	yok	3,38	var	yok	yok	yok	yok	betsd 2
53	87451	63	erkek	ötiroid	yok	1,69	93	,600	2,40	,90	245	4,6	44,1	,067	hiperaktif	multiple	hipoekoik	var	1,12	yok	var	yok	yok	yok	betsd 2
54	252493	53	kadın	hipertiroid	yok	1,53	80	,200	4,00	1,00	254	5,3	46,2	,067	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	6,11	var	yok	yok	yok	yok	betsd 2
55	252493	53	kadın	hipertiroid	yok	1,53	80	,200	4,00	1,00	278	5,6	44,2	,145	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	1,45	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
56	98247	55	kadın	ötiroid	yok	1,65	73	,400	3,50	1,10	252	3,6	42,1	,164	hipoaktif	iki	izoekoik	yok	5,04	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
57	98247	55	kadın	ötiroid	yok	1,65	73	,400	3,50	1,10	239	3,8	37,9	,357	hipoaktif	iki	izoekoik	yok	3,97	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
58	210625	51	kadın	ötiroid	yok	1,60	90	1,7...	4,20	1,08	226	4,7	38,6	,432	hipoaktif	iki	izoekoik	yok	3,38	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
59	210625	51	kadın	ötiroid	yok	1,60	90	1,7...	4,20	1,08	236	2,4	47,0	,283	hipoaktif	iki	izoekoik	yok	,30	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
60	235421	35	kadın	ötiroid	yok	1,58	94	1,0...	6,30	,80	228	3,9	41,2	,131	hipoaktif	multiple	izoekoik	yok	5,86	yok	yok	yok	yok	yok	betsd 2
61	242127	75	kadın	hipotiroid	yok	1,53	61	,070	4,30	1,00	238	4,1	49,8	,143	hipoaktif	iki	izoekoik	yok	4,35	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
62	242127	75	kadın	hipotiroid	yok	1,53	61	,070	4,30	1,00	246	4,2	44,8	,172	hipoaktif	iki	izoekoik	yok	1,10	yok	var	yok	yok	yok	betsd 2
63	383715	62	erkek	hipotiroid	var	1,70	92	,340	4,50	1,10	215	3,9	48,7	,178	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	1,32	yok	var	var	yok	yok	betsd 2
64	703612	79	kadın	hipertiroid	yok	1,62	80	,020	4,20	,87	240	5,1	44,5	,231	hiperaktif	iki	izoekoik	yok	7,18	var	yok	yok	yok	yok	betsd 2
65	377961	61	erkek	ötiroid	yok	1,68	78	,600	3,00	,90	235	4,7	39,2	,120	hipoaktif	bir	hipoekoik	yok	1,70	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
66	379086	38	kadın	ötiroid	yok	1,51	56	,900	2,30	1,01	229	4,4	44,4	,099	hipoaktif	iki	hipoekoik	yok	4,59	yok	yok	yok	var	yok	betsd 2
67	379087	54	kadın	ötiroid	yok	1,54	93	,800	3,40	1,06	250	4,6	40,0	,076	hipoaktif	bir	hipoekoik	yok	3,77	yok	var	yok	yok	yok	betsd 2
68	160154	45	kadın	ötiroid	var	1,62	64	3,3...	3,20	1,40	243	4,8	37,7	,082	hiperaktif	üç	hipoekoik	var	24,31	var	var	yok	yok	yok	betsd 2

	barkod	yaş	cinsiyet	tiroidfonksiyon	operasyon	BOY	kilo	tsh	st3	st4	igf1s	igfbp3s	igf1bx	igfbp3bx	tiroidsintigrafi	nodülsayisi	nodülozelligi	nodülhulosu	boyut	kalsifiye	kistik	sinirleri	solided	kanalan	sitopatoloji	
69	23982	73	kadın	hipotiroid	var	1,63	79,470	3,05	,88	243	4,2	45,5	,113	.	iki	hiperek...	yok	6,24	var	var	yok	yok	yok	yok	betsd	2
70	22508	52	kadın	ötiroid	yok	1,67	77,20...	3,26	,90	246	4,5	43,8	,192	hipoaktif	iki	hipoekoik	yok	1,43	yok	yok	yok	var	yok	betsd	2	
71	380706	71	erkek	hipertiroid	yok	1,51	53,009	7,20	,82	218	3,8	42,4	,105	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	11,19	var	var	yok	yok	yok	betsd	2	
72	233655	49	kadın	ötiroid	var	1,58	83,1,8...	3,80	,94	242	5,9	41,9	,173	hipoaktif	iki	hipoekoik	var	3,83	yok	yok	yok	var	yok	betsd	4	
73	152434	59	erkek	hipertiroid	var	1,75	75,010	6,10	2,20	239	4,6	42,7	,293	hipoaktif	multiple	hipoekoik	var	25,14	yok	var	yok	var	yok	betsd	2	
74	39452...	36	kadın	ötiroid	var	1,67	79,930	1,90	,99	240	5,7	47,6	,141	hipoaktif	multiple	hiperek...	yok	34,53	yok	var	yok	yok	yok	betsd	2	
75	285573	28	kadın	ötiroid	var	1,60	60,840	3,51	1,01	243	5,9	44,7	,173	.	iki	hiperek...	yok	16,12	yok	yok	yok	var	yok	betsd	2	
76	384407	70	kadın	ötiroid	yok	1,62	75,680	4,45	1,01	252	3,7	41,6	,119	.	bir	hipoekoik	var	19,14	var	var	yok	yok	yok	betsd	2	
77	138925	41	kadın	ötiroid	yok	1,60	75,1,1...	4,02	1,20	249	6,3	47,6	,158	hipoaktif	iki	hiperek...	yok	,61	yok	var	yok	yok	yok	betsd	2	
78	380611	36	kadın	hipertiroid	yok	1,60	58,020	5,05	,01	250	2,2	47,5	,149	hiperaktif	multiple	izoekoik	yok	,40	var	var	yok	yok	yok	betsd	2	
79	386152	51	kadın	subklinik...	var	1,48	80,10,...	3,06	,80	241	5,9	45,4	,154	.	multiple	hiperek...	yok	4,08	yok	yok	yok	var	yok	betsd	2	
80	380611	61	kadın	ötiroid	var	1,60	55,470	3,10	1,12	259	5,6	44,1	,298	.	multiple	hipoekoik	yok	18,93	var	yok	yok	var	yok	betsd	2	