



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ ve PAPİLLER TİROİD KANSERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİDE SERUM SELENYUM, SÜPEROKSİT  
DİSMUTAZ, KATALAZ ve TİYOBARBİTURİK ASİT  
REAKTİF SUBSTANS DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

**Dr. Fatih KILIÇLI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ  
Prof. Dr. H. SEBİLA DÖKMETAŞ**

**SİVAS  
2011**





**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ ve PAPİLLER TİROİD KANSERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİDE SERUM SELENYUM, SÜPEROKSİT  
DİSMUTAZ, KATALAZ ve TİYOBARBİTURİK ASİT  
REAKTİF SUBSTANS DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

**Dr. Fatih KILIÇLI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ  
Prof. Dr. H. SEBİLA DÖKMETAŞ**

**SİVAS**

**2011**

## ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları yan dal uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

### İmza

Üye Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ

Üye Doç. Dr. N.Özlem SAYGILI

Üye Doç. Dr. Sadettin KILIÇKAP

Bu tez, 10.06.2010 tarih ve 2010/9 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.



## TEŞEKKÜR

Endokrinoloji eğitimim süresince sunmuş olduğu bilimsel, verimli ve destekleyici ortam ile gelişimimde çok önemli rolü olan ve değerli katkılarını benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Yusuf TUTAR'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem ve babama teşekkür ederim.

Tanıdığım günden itibaren hep yanımda ve destek olan eşim Ayşe GÜSER KILIÇLI'ya teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte olduğum tüm doktor, hemşire ve hastane çalışanlarına dostlukları için teşekkür ederim.

**HASHİMOTO TİROİDİTİ VE PAPİLLER TİROİD KANSERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİDE SERUM SELENYUM, SÜPEROKSİT  
DİSMUTAZ, KATALAZ VE TİYOBARBİTURİK ASİT REAKTİF  
SUBSTANS DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

**Dr.Fatih KILIÇLI**

**Yan dal uzmanlık tezi**

**Sivas-2011**

**ÖZET**

Hashimoto tiroiditi toplumda sık karşılaşılan ve kronik inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalık bazı olgularda tiroid kanserleriyle birlikte görülebilir. Tiroid kanserlerinin en sık görülen endokrin kanserler olması nedeniyle bu birlikteliğin rastlantısal bir birliktelik mi veya nedensel bir ilişkiye mi bağlı olduğu bilinmemektedir.

Selenyum eksikliği ile tiroid kanserleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Hashimoto tiroiditi olanlarda selenyum eksikliği konusunda bilgiler net değildir. Biz bu çalışmada Hashimoto tiroiditi ile kanser ilişkisini modifiye eden faktörün selenyum veya bir başka antioksidan olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla antioksidan özellikleri olan selenyum, süperoksit dismutaz ve katalaz düzeyi ile oksidatif hasara bağlı oluşan lipid peroksidasyonunun göstergesi olan TBARS düzeylerinin bu süreçteki rolünü araştırdık. Bu çalışmaya Hashimoto tiroiditi zemininde papiller tiroid kanseri olan 20 birey (1. grup), sadece Hashimoto tiroiditi olan 20 birey (2. grup) ve zemininde Hashimoto tiroiditi olmaksızın papiller tiroid kanseri olan 20 birey (3. grup) alındı.

Tüm bireylerin serum selenyum, süperoksit dismutaz, katalaz ve tiyobarbiturik asit reaktif substans (TBARS) düzeyleri ölçüldü. Selenyum düzeyi 1. grupta  $73.0 \pm 3.83$   $\mu\text{g/l}$ , 2. grupta  $65.0 \pm 3.22$   $\mu\text{g/l}$ , 3. grupta  $68.1 \pm 4.62$   $\mu\text{g/l}$  olarak ölçüldü. Süperoksit dismutaz düzeyi 1. grupta  $0.27 \pm 0.01$  U/ml, 2. grupta  $0.25 \pm 0.02$  U/ml, 3. grupta  $0.29 \pm 0.01$  U/ml olarak ölçüldü. Katalaz düzeyi 1. grupta  $47.34 \pm 6.64$  nmol/min/ml, 2. grupta  $43.34 \pm 5.13$  nmol/min/ml, 3. grupta  $30.78 \pm 4.73$  nmol/min/ml olarak ölçüldü. TBARS düzeyi 1. grupta  $8.2 \pm 3.0$  nmol/ml, 2. grupta  $7.5 \pm 0.86$



nmol/ml, 3. grupta  $5.55 \pm 1.01$  nmol/ml olarak ölçüldü. İncelenen parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda selenyum, süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidanların ve kronik inflamasyona bağlı oluşan oksidatif stresin bu hastalarda kanser oluşumunda bir rolü olmadığı ancak bu konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimoto tiroiditi, tiroid kanseri, selenyum, süperoksit dismutaz, katalaz, TBARS

**THE ROLE OF SERUM SELENIUM, SUPEROXIDE  
DISMUTASE, CATALASE AND THIOBARBITURIC ACID  
REACTIVE SUBSTANCES LEVELS IN THE RELATION  
BETWEEN HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND PAPILLARY  
THYROID CANCER**

**Dr.Fatih KILIÇLI**

**Yan dal uzmanlık tezi**

**Sivas-2011**

**ABSTRACT**

Hashimoto's thyroiditis, an autoimmune disease characterized by chronic inflammation, is a common disease in the society. The disease can be accompanied by thyroid cancer in some cases. It is not known whether these co-occurrence is causative or totally incidental since thyroid cancer is a frequent endocrine cancer.

It is reported that there is a relationship between selenium deficiency and thyroid cancer. Individuals with Hashimoto's thyroiditis may have selenium deficiency or not. In this study, we aimed to find an answer if selenium or any other antioxidant is modifier between Hashimoto's thyroiditis and cancer relationship.

For this reason, we investigated the role of antioxidant properties of selenium, superoxide dismutase, TBARS indicator of lipid peroxidation levels depending on oxidative damage and catalase during the process. In this study, we grouped 20 individuals with papillary cancer along with Hashimoto's thyroiditis (1st group), 20 individuals with only Hashimoto's thyroiditis (2nd group), and papillary cancer without Hashimoto's thyroiditis (3rd group).

Levels of selenium, superoxide dismutase, catalase and tiobarbituric acid reactive substance (TBARS) were measured in serum. Selenium levels were found to be  $73.0 \pm 3.83$   $\mu\text{g/l}$  in the 1st group,  $65.0 \pm 3.22$   $\mu\text{g/l}$  in the 2nd group,  $68.1 \pm 4.62$   $\mu\text{g/l}$  in the 3rd group. Superoxide dismutase levels were found to be  $0.27 \pm 0.01$  U/ml in the 1st group,  $0.25 \pm 0.02$  U/ml in the 2nd group,  $0.29 \pm 0.01$  U/ml in the 3rd group. Catalase levels were found  $47.34 \pm 6.64$  nmol/min/ml in the 1st group,  $43.34 \pm 5.13$

nmol/min/ml in the 2nd group,  $30.78 \pm 4.73$  nmol/min/ml in the 3rd group. TBARS levels were found  $8.2 \pm 3.0$  nmol/ml in the 1st group,  $7.5 \pm 0.86$  nmol/ml in the 2nd group,  $5.55 \pm 1.01$  nmol/ml nmol/min/ml in the 3rd group. No significant difference was found among the parameters statistically.

Antioxidants such as selenium, superoxide dismutase, catalase and oxidative stress due to chronic inflammation were not found to be associated with progression to papillary thyroid cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis, however further studies with larger number of patients are needed to elucidate this subject.

**Key words:** Hashimoto's thyroiditis, thyroid cancer, selenium, superoxide dismutase, catalase, TBARS.

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii-iii
ABSTRACT .....	ivv-v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
Hashimoto tiroiditi.....	2
Oksidatif stres ve Selenyum.....	7
Diğer antioksidanlar ve TBARS.....	15
Tiroid kanserleri.....	18
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇLAR.....	41
7.KAYNAKLAR.....	42

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>DIO</b>	: Deiyodinaz
<b>D1</b>	: Deiyodinaz tip 1
<b>D2</b>	: Deiyodinaz tip 2
<b>D3</b>	: Deiyodinaz tip 3
<b>GPx</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>TrxR</b>	: Tioredoksinredüktaz
<b>cGPX</b>	: Sitoplazmik glutatyon peroksidaz
<b>pGPX</b>	: Plazma glutatyon peroksidaz
<b>Fosfolipit GPX</b>	: Fosfolipit glutatyon peroksidaz
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HLA</b>	: Human lökosit antijen
<b>H<sub>2</sub>Se</b>	: Hidrojen selenit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksitten
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>MHC</b>	: Major histokompatibilite kompleksi
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>T3</b>	: Triiyodotronin
<b>rT3</b>	: Revers Triiyodotronin
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>TrxR</b>	: Tiyoredoksinredüktaz
<b>TrxR1</b>	: Sitozolik enzim
<b>TrxR2</b>	: Mitokondrial enzim
<b>TrxR3</b>	: Testis spesifik enzim tiyoredoksin glutatyon redüktaz
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbiturik asit reaktif substans
<b>MAD</b>	: Malondialdehid
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>RAI</b>	: Radyoaktif iyot
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi

**ŞEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil 1.</b> Selenyum metabolizması .....	8
<b>Şekil 2.</b> Selenyumun tiroid glandındaki etkisi .....	9
<b>Şekil 3.</b> Deiyodinazların tiroid hormonları üzerine olan etkisi.....	11
<b>Şekil 4.</b> Selenyumun karsinogenezdeki rolü.....	13
<b>Şekil 5.</b> Serum selenyum düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	30
<b>Şekil 6.</b> Serum süperoksit dismutaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması....	31
<b>Şekil 7.</b> Serum katalaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	32
<b>Şekil 8.</b> Serum TBARS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	33

**TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b> GPx izoenzimlerinin fonksiyonları ve lokalizasyonları.....	10
<b>Tablo 2.</b> Tiroid kanserindeki genetik defektler.....	19
<b>Tablo 3.</b> Tiroid neoplazmlarının sınıflaması.....	21
<b>Tablo 4.</b> Bethesda tiroid sitopatoloji sınıflaması.....	22
<b>Tablo 5.</b> Tiroid kanserlerinde nüks riskinin değerlendirilmesi.....	23
<b>Tablo 6.</b> Diferansiye tiroid kanserleri için TNM sınıflandırma sistemi.....	25
<b>Tablo 7.</b> Gruplar arası yaş, VKİ; Selenyum, SOD, Katalaz ve TBARS düzelelerinin karşılaştırılması.....	29

## 1. GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi ilk kez 1912 yılında Hakeru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Kadınlarda daha sık görülen ve genellikle 4. veya 5. dekatlarda ortaya çıkan kronik otoimmün tiroidittir. Gland lenfositlerle infiltre olur ve fibröz septalar oluşur. Hashimoto tiroiditinde lenfositlerle infiltre olan tiroid dokusunda oluşan fibrozis normal tiroid dokusunun yerini alarak tiroid hormon yetersizliğine neden olabilir (1).

Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan tiroid kanseri ilk kez Dailey tarafından bildirilmiştir (2). Hashimoto hastalığının tiroid kanserleri için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalı bir konudur ancak en son Amerikan Tiroid Cemiyetinin tiroid kanseri klavuzunda da Hashimoto tiroiditi olanlarda görülen nodüllerde malignite oranının normal tiroid nodülünden daha az olmadığı hatta daha yüksek oranda malignite riski taşıyabileceği bildirilmiştir (3). Bazı olgularda Hashimoto tiroiditiyle birlikte tiroid kanserinin olmasının nedeni otoimmün tiroid hastalığın toplumda sık görülmesi veya bu iki durum arasındaki nedensel veya patolojik bir ilişkiye bağlı olabilir ancak bu birlikteliğin nedeni halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir (4).

Selenyum vücutta bulunan ve antioksidan özelliği olan bir eser elementtir (5). Selenyum eksikliği ile bazı kanserlerin ilişkili olduğu gösterilmiştir (6-9). Selenyumun eksikliğinde oluşan oksidatif stresin kanser oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (5). Kanser etiolojisinde suçlanan faktörlerden diğeri de kronik otoimmün inflamasyondur. Kronik inflamasyonun oluşturduğu reaktif oksijen radikalleri karsinogenezin oluşumunda rol alabilir (10).

Biz bu çalışmada selenyum düzeyinin ve oksidatif hasara neden olan inflamasyonun Hashimoto tiroiditi olanlarda kansere progresyondaki rolünü araştırmak amacıyla; her biri 20 hastadan oluşan 3 grup hastanın (1.grup Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen papiller tiroid kanseri, 2.grup sadece Hashimoto tiroiditi, 3.grup sadece papiller tiroid kanseri) antioksidan olan selenyum, süperoksit dismutaz, katalaz düzeyleri ile oksidatif strese bağlı ortaya çıkan lipid oksidasyonunu gösteren serum tiyobarbiturik asit reaktif substans (TBARS) (11) düzeylerini karşılaştırdık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ**

#### **2.1.1.TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ**

Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid glandında yaygın lenfositik infiltrasyon bulunması ve tiroid otoantikörlerinin birinin veya her ikisinin pozitif olması patogeneizde otoimmünitenin olduğunun göstergeleridir (12). Prevalansı %1-2'dir (13).

Hashimoto tiroiditinin patofizyolojisi multifaktöryeldir. Genetik ve çevresel risk faktörleri vardır. Genetik zemini olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklediği süreç otoimmün hastalığın oluşmasında önemli rol almaktadır. Çevresel risk faktörleri arasında iyot, oksidatif stres, ilaçlar, viral infeksiyonlar, stres, kimyasal ajanlar ve selenyum suçlanmaktadır (14).

#### **2.1.2.PATOGENEZDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER**

##### **2.1.2.1.GENETİK**

Genetik yatkınlık en çok suçlanan faktörlerden biridir. Gerek epidemiyolojik gerekse de aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre otoimmün tiroid hastalıklarında genetiğin önemli olduğu anlaşılmıştır (15). Multipl gen tutulumunun olduğu düşünülmektedir ancak bu genlerin çok az bir bölümü tanımlanmıştır En çok suçlanan genlerden biri major histokompatibilite kompleks (MHC) class II genidir. Normal bireylerde tiroid hücreleri üzerinde olmayan MHC class II Hashimoto tiroiditinde tiroisitlerde bulunur. Polimeraz zincir reaksiyonu tekniği ve human lökosit antijen (HLA) tipleme işlemleri sonucunda Hashimoto tiroiditinde HLA-DR4, DR5, DQw3.1 ve DQA2 allellerinin kontrollere göre daha sık etkilendiği gösterilmiştir (16).

##### **2.1.2.2.İYOT**

Günlük tavsiye edilen iyot dozu 150 µg'dır. İyot tüketiminin artmasıyla Hashimoto tiroiditi gelişimi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. İyot replasmanının tiroglobulin (Tg) antijenitesini artırarak otoimmün tiroid hastalığına neden olduğu bilinmektedir (14). İyot farklı mekanizmalarla otoimmün tiroid hastalığının patogenezinde rol alır. Bunlardan birincisinde, Tg'in iyodinasyonu onun antijenitesini artırarak Tg'nin reaktif T hücreleri tarafından hedef hücre olarak

tanınmasına neden olur. Bunu Tg üzerinde yeni epitoplara oluşturarak veya kriptik epitoplara ortaya çıkmasına neden olarak sağlarlar (17). İkinci mekanizma ise yüksek oranda iyodine Tg, antijen "uptake"ini kolaylaştırarak antijen sunan hücrelerin sürece katılmasına neden olur. Diğer bir mekanizmaya göre ise antijen sunan hücrelerde bulunan MHC class II'deki peptitlerin iyodinasyonu T helper hücrelerin reseptörlerine bağlanmasını artırarak otoimmüniteye katkıda bulunur. Yüksek oranda iyodine peptitlerin antijenik özellik göstermesinden dolayı B hücreleri de patogeneizde rol alırlar. Bunun sonucunda yüksek oranda iyodine olan Tg'e antikorların daha güçlü şekilde bağlanmasına neden olur (18). İyot replasmanı sonucunda tiroid peroksidaz (TPO) ile Tg antikorlarında ve lenfositik infiltrasyonda artış olur (19). İlginç bir nokta ise iyot alımı sonrası tetiklenen hastalığın iyot kesildikten sonra da devam etmesidir (20).

#### **2.1.2.3.CİNSİYET**

Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklere göre 10 kat fazla görülür (21). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hormonal etkinin önemli olduğu düşünülmektedir. Onbeşyaşından sonra menarş olan kadınlarda Hashimoto tiroiditi riski düşükken, 51 yaşından sonra menapozu giren kadınlarda ise risk daha fazladır (22). Bu durum östrojene maruziyetin Hashimoto tiroiditi için bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

#### **2.1.2.4.STRES**

Hashimoto tiroiditi ile stres arasındaki ilişki tam olmamakla birlikte, stresin hipotalamopituitar aksı aktive ederek immünsüpresör etki gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu etki ile T süpresör hücrelerinde baskılanma olurken B hücreleri aktive olur. Bu nedenle stresle ilişkili birçok otoimmün hastalık vardır (23).

#### **2.1.2.5.İNTERFERON**

İnterferonun (IFN) immün sistem üzerine olan ana etkisi hücreler üzerine olan sitotoksik etkisidir. IFN ayrıca tiroid hormon sentezi, salınımı ve metabolizması üzerine de etkilidir. İmmün sistem üzerine IFN'un etkisi tiroid hastalığının oluşmasında etkilidir. IFN tiroid hücreleri üzerinde bulunan MHC'nin anormal sentezlenmesine neden olur ki bunun sonucunda tiroidin immün aracılı hasarı ortaya çıkar (24). Bu etkilerin ortaya çıkmasında sitokinlerin sekonder rolü vardır ama asıl önemli olan genetik yatkınlığın olmasıdır (25).

### **2.1.2.6.AMIODARON**

Amiodaron yüksek oranda iyot içeren ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilen bir ilaçtır. Amiodaron kullanan hastaların %15'inde tiroid disfonksiyonu görülür. Bu iyot fazlalığına bağlı veya otoimmün kaynaklı olabilir. Bu ilacın kullanımı otoimmün tiroiditi olanlarda hastalığın alevlenmesine neden olur (26). Amiodaron iyot içeriğinden bağımsız bir şekilde direk sitotoksositeye neden olarak tiroid hücrelerinde apoptoz oluşturarak da tiroid disfonksiyonuna neden olabilir (27).

### **2.1.2.7.ENFEKSİYON**

Bazı enfeksiyöz ajanların otoimmün tiroid hastalığının patogeneğinde rol aldığı ileri sürülmektedir. Enfeksiyonla otoimmün tiroid hastalığı arasındaki en güçlü ilişki Hepatit C virüsünde (HCV) bulunmuştur. HCV ile enfekte olan ancak IF tedavisi almayan hastalarda tiroid otoantikorları ve/veya tiroid disfonksiyonunun kontrollerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (28). HCV'nin otoimmün tiroidite neden olmasıyla ilgili 2 teori ileri sürülmektedir. Birinci teoriye göre viral proteinler ile tiroid proteinleri arasındaki benzerliktir. Bu benzerlikten dolayı oluşan çapraz immün reaksiyon otoimmün tiroidite neden olabilir (29). Diğer teoriye göre ise viral enfeksiyon dokularda lokal inflamasyona neden olarak sitokinlerin sentezlenmesine neden olur. Bunun sonucunda daha önceden periferik düzenleyici mekanizmalar tarafından baskılanan veya aktif olmayan oto reaktif T hücrelerinin aktivasyonu sonucu otoimmün tiroidit ortaya çıkar (30).

### **2.1.2.8.KİMYASAL MADDELER**

Poliklorinad bifenil'e uzun süre maruz kalan toplumlarda anti TPO otoantikorlar yüksek bulunmuştur. Bunun etkene maruziyet sonrası oluşan immün düzenleyici etkiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografide hipoekojenite, otoantikor düzeyleri ve TSH artışı poliklorinad bifenil düzeyiyle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (31). Henüz yeterli veri olmasa da kurşun, kadmiyum gibi metaller ve benzen, dioksan gibi çözücüler de otoimmün tiroid hastalığında suçlanan faktörler arasında bulunmaktadır (14).

### **2.1.3. PATOLOJİK ÖZELLİKLER**

Hashimoto tiroiditinde görülen patolojik bulgular hem tiroid follikül hücrelerini (tirositler) çevreleyen interstisyum, hem de follikül hücrelerinde bulunur.

İnterstisyel lezyonlar başlıca lenfosit, dentritik ve az miktarda da plazma hücrelerinden oluşan hemopoetik hücrelerin belirgin infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfositler zamanla gerçek lenfoid folliküllerine dönüşürler ve bu durumda tersiyer veya ektopik lenfoid follikül olarak adlandırılırlar. Bu folliküler lezyonlarda santralde B hücreleri, periferde T hücreleri bulunur ve germinal merkez berraktır. Lenfositler tiroositlere oldukça yakındır ve bu lenfositlerin tiroositlerin destrüksiyonunda rol aldığına inanılmaktadır. Nadiren de olsa lenfositler tiroositlerin sitoplazmasına penetre olur ve bu duruma “emperipolesis” denilmektedir. Tiroositlerde görülen lezyonların yoğunluğu glandın farklı kısımlarında değişken olabilir. Bazı alanlarda tiroositler hiperplastiktir ve minimal kolloid içeren küçük folliküllerle çevriliyken diğer alanlarda tiroositlerin boyutunda artış görülür ve nükleusları hiperkromatiktir. Eozinle yoğun olarak pembe boyanan ve eozinofilik granüllerle dolu stoplazmanın olduğu bu karakteristik görünümün olduğu hücreler “Hurthle” hücreleri olarak adlandırılır. Hashimoto tiroiditinin atrofik varyantında interstisyumda yoğun bir fibroz doku görülür ve neredeyse tiroid folikülleri tamamen kaybolur (32).

#### **2.1.4. KRONİK İNFLAMASYON, HASHİMOTO TİROİDİTİ ve TİROİD KANSERİ**

Kronik doku inflamasyonunun kansere neden olduğu bilinmektedir ve birçok mekanizma inflamasyona bağlı kanser oluşumunda yer almaktadır (10). İnflamasyon fizyolojik olarak doku hasarına karşı olarak kullanılan koruyucu bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon sırasında nötrofil, makrofaj ve mast hücrelerinden reaktif oksijen radikalleri, histamin, lökotrien gibi vazodilatatörler, kemokinler ve ekstraselüler matriksi düzenleyen proteazlar salgılanır (33).

Kronik inflamatuvar durumlarda artan siklooksijenaz 2, immün cevabın azalmasında ve anjiogenez oluşumunda rolü olan inflamatuvar sitokinler ve prostoglandinleri artırarak kanser oluşumuna neden olabilir. Siklooksijenaz 2 eksprese eden tümör hücrelerinin çok sayıda anjiogenik büyüme faktörü üretimini artırdığı ve tümör invazyonu ile anjiogenezde rolü olan matriks metalloprotein sentezini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kronik inflamasyon durumunda artış gösteren reaktif oksijen radikalleri DNA hasarı ve mutasyonlara neden olarak da kanser oluşumuna katkıda bulunabilir (10). Kronik inflamatuvar durum etkilenmiş

hücrelerde mutasyona neden olursa bu proliferasyonda artışa veya karsinogenez başlamasına neden olabilir. Normalde sitotoksik lenfositler tarafından tanınan ras onkogenindeki mutasyonun neden olduğu fenotipik değişiklikler immün kontrolden kaçışına neden olarak kanser oluşumuna neden olabilir (34). Hem neoplastik hem de neoplastik olmayan hücrelerde siklooksijenaz 2'nin hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35) ve apoptozda da kısmen rolü vardır (36). Nonsteroidal ilaçlar ve spesifik siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin solid tümörlerde hücre proliferasyonunu in vitro ve in vivo olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu ajanların fazla miktarda siklooksijenaz 2 eksprese eden tümörlerde hematojen yayılımı önleyebildiği ve tümör büyümesi ile angiogenezi süprese ettiği gösterilmiştir (37,38).

Kronik inflamasyona bağlı oluşan kanser oluşumunda reaktif oksijen radikalleri genetik materyale zarar verebilir ve tümör supressör genlerde hasar olabilir. Eğer bu genetik hasar tamir edilmezse buna bağlı olarak malign neoplazm gelişebilir. Reaktif oksijen radikalleri tarafından oluşturulan DNA hasarını tamir eden enzimi kodlayan genin heterozigot kaybının Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanserlerinde arttığı gösterilmiştir (39).

Otoimmünite zemininde gelişen papiller tiroid kanseri ile otoimmünite olmaksızın ortaya çıkan papiller tiroid kanserin genetik yapısının farklı olduğunu gösteren bir çalışma kısa süre önce yayınlanmıştır. Bu çalışmada otoimmünite zemininde gelişen papiller tiroid kanserinde RET/PTC1 onkogenin daha fazla eksprese edildiği bulunmuştur (40).

Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda tiroid kanseri oluşumunda tiroid otoantikorlarının da rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kısa süre önce yayınlanan bir çalışmada anti Tg antikorlarıyla özellikle erkeklerde tiroid kanseri gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (41). Tüm bu verilere rağmen Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanserleri arasında bir ilişki olduğu tartışmalı bir konudur. Bir ilişki varsa da oldukça komplekstir ve halen tam olarak anlaşılammıştır. Bazı çalışmalarda bu iki durum arasında ilişki olduğu gösterilse de (41,42), bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (43).

## **2.2. OKSİDATİF STRES ve REAKTİF OKSİJEN RADİKALLERİN ETKİLERİ**

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda, enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak reaktif radikaller oluşur. Bu reaktif radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle etkileşerek reaktif oksijen radikallerini oluşturmaktadırlar (44). Ancak bazen hücrel savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla reaktif oksijen radikalleri oluşabilir veya antioksidan sistemde yetersizlik olabilir. Organizmada hücrel savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla reaktif oksijen radikalleri meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır.

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu inflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon, azot dioksit, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar (45). Reaktif oksijen radikalleri savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştuğu zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Reaktif oksijen radikalleri hücrelerin, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır (46).

Reaktif radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Selenyum, süperoksit dismutaz ve katalazın antioksidan etkileri vardır.

### **2.2.1. SELENYUM**

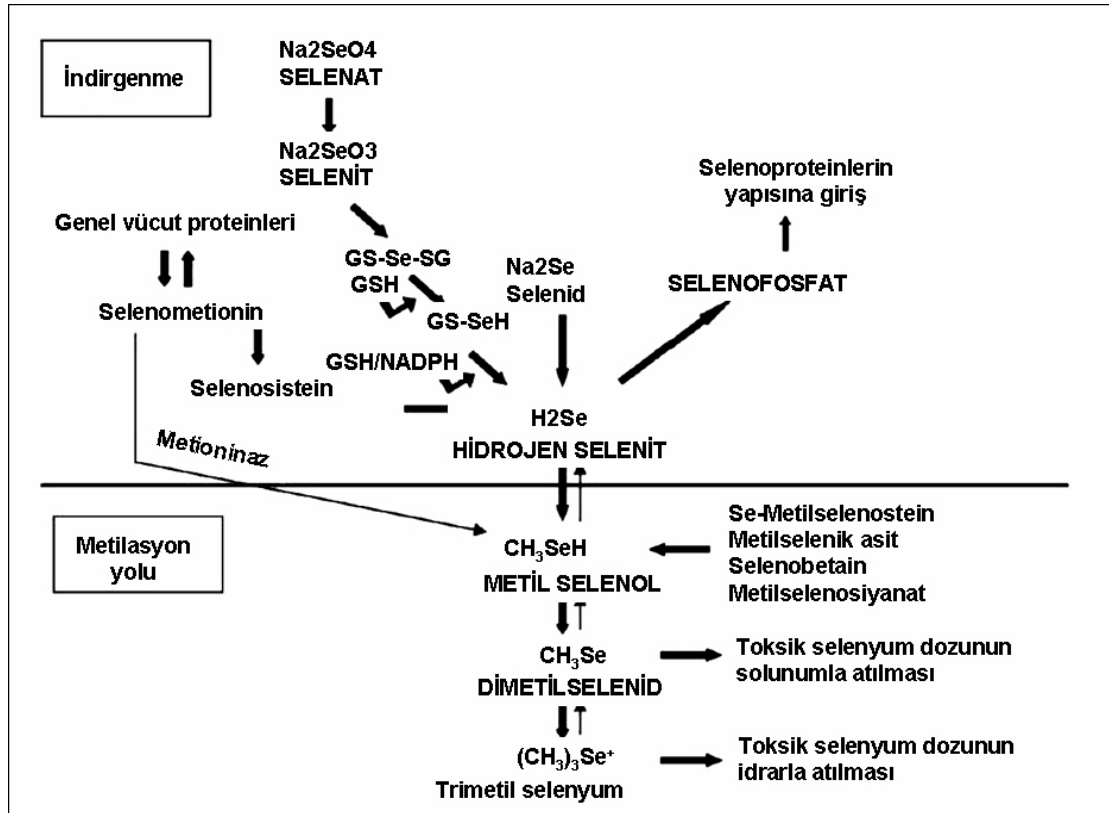
Selenyum antioksidan özelliği olan bir eser elementtir ve insan sağlığı üzerine olan etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Yetişkin bireyler için selenyumun ~ 55 µg/ gün alınması eksikliği önlemek için yeterlidir ancak alınan miktar 11 µg/gün'den az olursa eksiklik ortaya çıkabilir (47).

#### **2.2.1.1. SELENYUM METABOLİZMASI ve ETKİLERİ**

Selenyum yiyeceklerde çoğunlukla selenometionin, selenosistein ve Selenosistein şeklinde organik formda bulunurken (48), daha az sıklıkla da inorganik form olan selenat ve selenit formunda bulunur (49). Selenit ve selenat gibi

inorganik formlar glutatyon ile indirgenir. Bu ara metabolik yolların çoğunda hidrojen selenit ( $H_2Se$ ) oluşur veya direk olarak metabolizmaya dahil olurlar (49,50).

$H_2Se$  selenyumun indirgenmesi ve metilasyon yolları arasında oluşan ara bileşiktir. Burada oluşan  $H_2Se$  selenoprotein P, Glutatyon peroksidaz (GPx), tiyoredoksinredüktaz (TrxR) ve deiyodinaz (DIO) gibi selenoproteinlerin yapısına girer veya tiol S-metil transferazın enzimatik etkisiyle selenyumun metilselenol, dimetil selenide ve trimetilselononioniom gibi mono, di ve trimetile formlarına dönüştürülür (51). (Şekil 1).



Şekil 1. Selenyum metabolizması.

Selenometionin diyetle en fazla bulunan selenyum türüdür ve vücutta farklı şekillerde kullanılır. Hücreler protein sentezi sırasında metionin ve selenometionini ayırt edemez. Bundan dolayı bu doğal seleno aminoasitler albumin gibi genel vücut proteinlerinde yapısına girerler. Bu durum selenyumun bu formunun fazla bulunduğu diyetlerde proteinlerin yapısında doza bağlı artışın görülmesini açıklamaktadır ancak selenyumun diğer formlarının fazla verilmesiyle dokularda selenyum artışı görülmemektedir (48). Selenometionin'in ikinci kullanım şekli ise

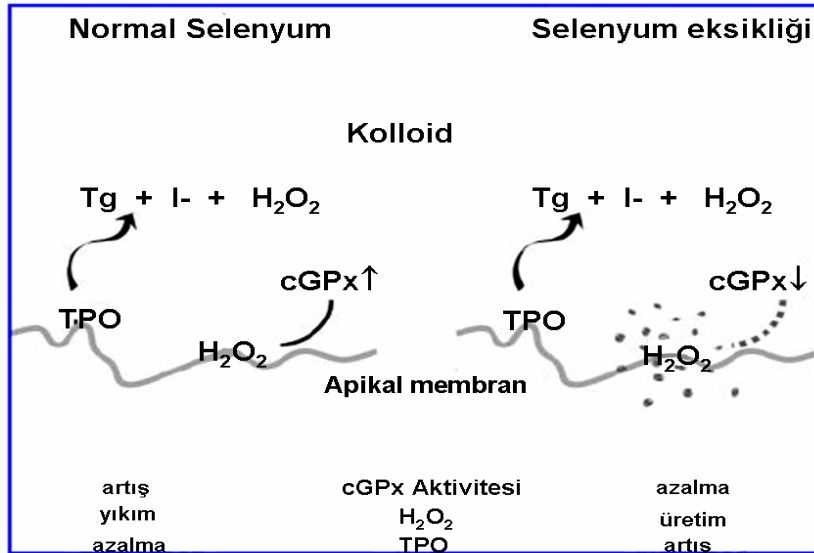
transsülfürasyon yoluyla selenosisteine dönüştürülmesidir. Buda daha sonra  $H_2Se$ 'e dönüştürülür ve selenosisteinin uğramış olduğu metabolik yollara girer (52).

Selenyum, selenosistein olarak selenoproteinlerin yapısına girer. Selenosistein diyetle alınan organik selenyumun diğer formudur. Selenosistein selenoproteinlerin sentezi için gereklidir ve proteinlere selenosisteinin girmesi mRNA'daki UGA kodonu ile düzenlenir (53).

Selenyum antioksidan etkisini selenoproteinlerden olan glutatyon peroksidaz aracılığı ile yaparken, nükleer etkilerini ise selenoprotein TrxR aracılığıyla yapar (5).

Selenyum selenoprotein olarak en az 25 proteinin yapısına girer ve tiroid fizyolojisinde önemli rolü vardır. Bazı selenoproteinler fonksiyonel olarak tiroositlerde bulunur. Bunlar arasında sitoplazmik glutatyon peroksidaz (cGPX), plazma glutatyon peroksidaz (pGPX), fosfolipid glutatyon peroksidaz (fosfolipid GPX), deiyodinaz tip 1(D1), TRx ve selenoprotein P bulunmaktadır.

Selenoproteinlerin çoğunun fonksiyonu halen bilinmemektedir ancak TrxR, GPx ve DIO gibi bazı selenoproteinlerin fonksiyonu daha iyi anlaşılmıştır. GPx tiroid glandını foliküller tarafından tiroid hormonu sentezlenirken ortaya çıkan ve reaktif oksijen radikallerinden biri olan hidrojen peroksitten ( $H_2O_2$ ) korur (54). (Şekil 2).



Şekil 2. Selenyumun tiroid glandındaki etkisi.

Antioksidan olarak plazma Gpx'ların rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Glutatyon genellikle substrat olarak kullanılır ve plazmada konsantrasyonu düşüktür. Hüresel oksidatif stres arttığında plazmaya oksidize glutatyon olarak geçebilir.



Plazmada bulunan glutatyon redüktaz ve GPx redoks (oksidasyon-redüksiyon) dengesini düzenler. Bunun sonucunda indirgenmiş glutatyon hücreye geri dönebilir veya plazma GPx için substrat olarak kullanılabilir. Bu nedenle selenyum eksraselüler alanda, hücre sitoplazmasında ve hücre membranında selenoenzim olarak bulunduğu antioksidan olarak etki gösterebilir (55).

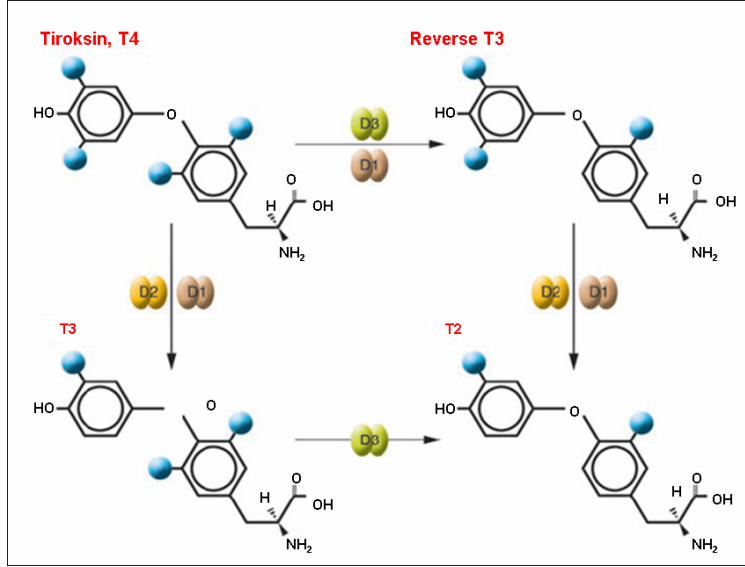
Bilinen 7 GPx izoenzimi vardır ve bu enzimlerin fonksiyonu ve lokalizasyonları farklıdır (Tablo 1) (56).

Tablo 1. GPx izoenzimlerinin fonksiyonları ve lokalizasyonları.

<b>Glutatyon peroksidaz izoenzimleri</b>	<b>Lokalizasyon</b>	<b>Fonksiyon</b>
GPx1	Karaciğer, Eritrosit	Şiddetli oksidatif strese önemlidir, viral infeksiyon sürecinde rolü var.
GPx2	Karaciğer, GİS	Oral alınan hidroperoksitlere karşı ilk savunma, apoptozis ve hücrel proliferasyonla ilişkili
GPx3	Plazma, barsak, süt, adrenal, pulmoner lavaj sıvısı, proksimal renal tübül,sperm	Oksidatif stres ve malignensi ile ilişkili fonksiyonlarda. Hipoksiye bağlı oluşan hasarda
GPx4	Sitoplazma, nükleus ve mitokondria, testis, akciğer, kalp, serebellum	Biyomembranların korunmasında antioksidatif etki.
GPx5	Epididim	Sperm fonksiyonlarında etkili
GPx6	Bowman dokusu, olfaktör epitelyum, embriyonik doku	Koku alma.
GPx7	Meme dokusu	Oksidatif stres ve meme kanseri ilişkisinde rol alır

TrxR ve nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat (NADPH) birlikte tioredoksin sistemini oluşturur ve bu sistem yaşayan tüm organizmalarda majör hücrel redoks sistemini oluşturur. Memelilerde 3 adet TrxR selenoenzim tanımlanmıştır. Sitolik enzim (TrxR1), mitokondrial enzim (TrxR2) ve testis spesifik enzim tioredoksin glutatyon redüktaz (TrxR3). Trx sistemi embriyo gelişimi için oldukça önemlidir ve bu sistemde bozukluk olduğunda embriyolar kısa sürede ölmektedirler (57).

Selenyum içeren 3 farklı iyodotronin deiyodinaz vardır. Bu deiyodinazlar tiroksinin (T4) aktivasyon (DIO1 ve DIO2) ve inaktivasyonunda (DIO1 ve DIO3) rol alırlar. Bu enzimlerin etkisiyle T4 daha aktif olan triiyodotronin (T3)'e aktive olurken aynı zamanda inaktif form olan rT3'e dönüştürülür. Bu reaksiyonlar sırasında bir iyot uzaklaştırılır (57).



Şekil 3. Deiyodinazların tiroid hormonları üzerine olan etkisi.

Deiyodinazların insanda lokalizasyon ve fonksiyonları farklıdır. DIO1 çoğunlukla karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde, DIO2 tiroid, santral sinir sistemi, hipofiz ve iskelet kası, DIO3 ise gebe uterusu, plasenta, embriyonik karaciğer, embriyonik ve neonatal beyin ve neonatal ciltte bulunur (58).

Selenosistein deiyodinazların katalitik aktivitesi için kesinlikle gereklidir. Bu nedenle selenyum düzeyi deiyodinazların sentezlenmesi üzerine direk etki göstermektedir (59).

### 2.2.1.2. SELENYUM ve OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI

Hashimoto tiroiditinin etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Çevresel nedenler arasında bulunan selenyum eksikliğinin Hashimoto etiopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (60). Tiroid hücreleri oksidatif reaksiyon sonrası ortaya çıkan elektronları almak için fizyolojik olarak hücre yüzeyinde NADPH-sitokrom c redüktazın rol aldığı reaksiyonlar sonucunda fazla miktarda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aynı zamanda tiroid peroksidaz aktivitesi ve tiroid hormon sentezi için gerekli bir substrattır (61). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimi tiroid hormon sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır ve TSH ile düzenlenir (62). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin

sentezlenmesi tirozinin iyodinasyonunu ve iyodinize tirozinin Tg'e bağlanmasını sağlar. Tg'nin in vivo iyodinasyonu apikal plazma membranının eksternal yüzeyinde olur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kolayca apikal membranı geçerek luminal alana ulaşır ve orada Tg'nin iyodinasyonu için TPO ile reaksiyona girer. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında TPO'nun katalize ettiği reaksiyon sonucunda iyodinasyon gerçekleşir ve GPx tarafından H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin indirgenmesiyle kontrol edilir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> artışı fazla olduğunda tiroid hücresine difüze olabilir. Bu durumda hücre içinde peroksizamlarda bulunan GPx, TRx ve katalazla hızlıca parçalanır (63). GPx düzeyindeki artış aslında tiroid hormon sentezi için fizyolojik olarak gerekli olan ancak aynı zamanda bir reaktif oksijen radikali olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin yapmış olduğu oksidatif hasarın azaltılmasını sağlar ancak selenyum eksikliği olduğunda GPx aktivitesinde azalma ve bunun sonucunda da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve TPO düzeyinde artış olur.

Hayvan çalışmalarında selenyum eksikliğine bağlı oluşan GPx eksikliğinin tiroid hücrelerinde oksidatif hasara ve fibrozise neden olduğu ayrıca doku tamirini de azalttığı gösterilmiştir (64).

Kanda selenyum düzeyinin düşük olmasının tiroid volümünü artırdığı ve ultrasonografik hipoekojenik görüntüye neden olduğu gösterilmiştir. Bu hipoekojenik görünümün lenfositik infiltrasyonun indirek bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (65). Otoimmün tiroid hastalığı olanlara selenyum verilmesiyle gerek tiroid antikorları (66) gerekse de ultrasonografideki hipoekojenitenin düzeldiği gösterilmiştir (67).

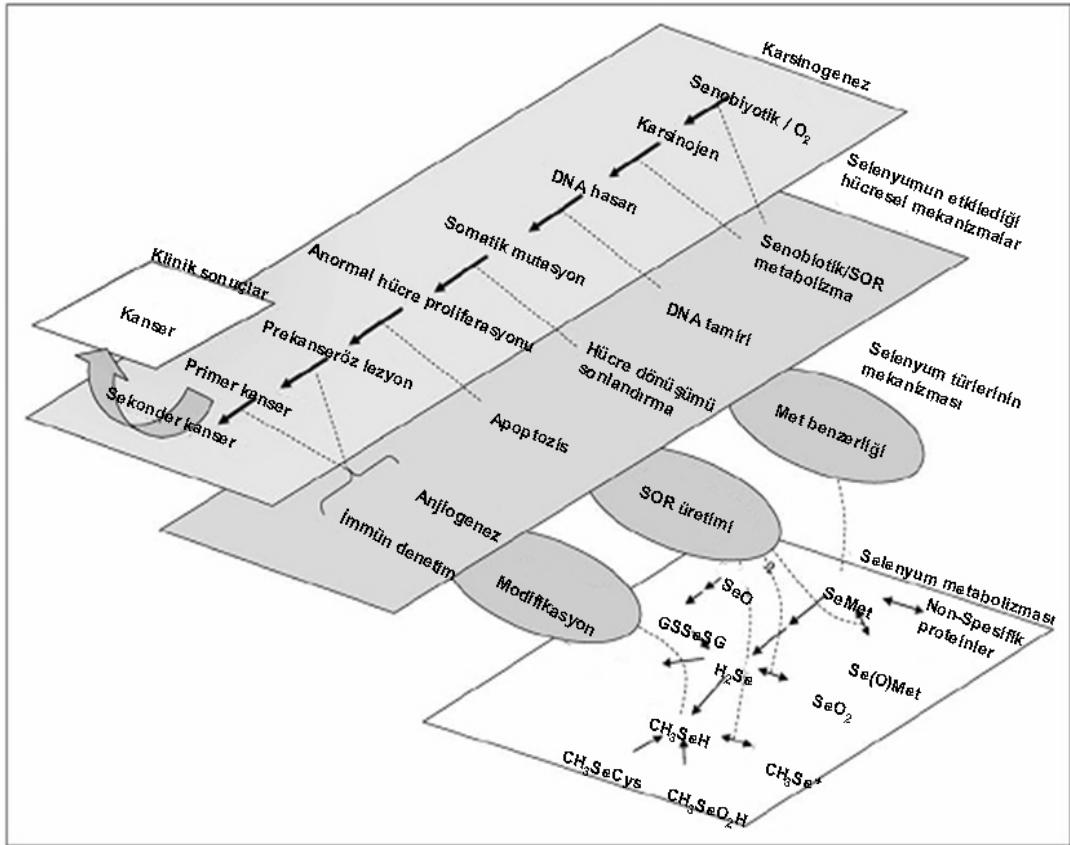
### **2.2.1.3. SELENYUM ve KANSER**

Selenyum eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğu epidemiyolojik bir çalışmada gösterilmiştir (68). Gerek hayvan çalışmaları gerekse de klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre selenyum düzeyi ile akciğer, prostat ve meme kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (69). Selenyum ile kanser arasındaki ilişkiyi gösteren ve bu sürecin oluşumunda yer alan mekanizmayı ortaya koymak için birçok hipotez ileri sürülse de bu ilişki halen tam olarak açıklanamamıştır.

Genel kabul edilen görüşe göre selenyum supranutrisyonel dozlarda anti mutajenik ve antikarsinojenikken, yüksek dozlarda mutajenik, toksik hatta karsinojenik olabilir (70). Preneoplastik süreçteki en erken ve en önemli koruyucu

mekanizmanın selenyumun antioksidan etkisinin olduğu düşünülmektedir. Buna selenyumun “preinitiasyon” etkisi denmektedir (71).

Bu hipotezlerden en çok kabul görenlerden biri selenyum eksikliğine bağlı reaktif oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasar sonucu kanser geliştiği hipotezidir. Selenyum antioksidan enzimlerden biri olan glutatyonperoksidaz enziminin yapısına girerek etki gösteren bir antioksidandır. Endojen olarak üretilen reaktif oksijen radikalleri arasında süperoksit,  $H_2O_2$ , hidroksil radikalleri, ksenobiotiklerin elektrofilik metabolitleri ve diğer aracı metabolitler bulunmaktadır. Mutajenik oksidatif stresin insanlarda kanserin başlamasında majör bir faktör olduğu düşünülmektedir çünkü elektrondan zengin olan DNA bazları reaktif oksijen radikallerinin elektrofilik saldırısına duyarlıdır. Buna bağlı olarak genetik hasar, tümör supressor genlerde bozulma ve mutant onkogenler oluşabilir. Bu etkilerden dolayı selenyumun kanser önleyici özelliğinin ortaya çıkmasında selenyum içeren glutatyon peroksidazın önemli olduğu düşünülmektedir (5).



Şekil 4. Selenyumun karsinogenezdeki rolü.

Selenyumun oksidatif stresi azaltıcı etkisinin kanseri önlemedeki rolünün özellikle diğer antioksidan maddeler veya enzimlerin düzeyi düşük olduğunda daha önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüşü destekleyen çalışmalar yapılmıştır (72,73). Selenyumun özellikle selenometionin formunda verildiğinde DNA tamiri sağlayabildiği gösterilmiştir (74). Meme kanseri için genetik risk taşıyan hastalara selenyum suplemantasyonu yapıldığında kromozom kırıklarının azaldığı gösterilmiştir (75). Plazma selenyum düzeyinin 120 µg/l'düzeyinde olması selenyumun anti kanser etkisinin görülmesi için gerekli olan optimum dozdur (76).

Selenoproteinlerin p53 aktivitesini artırdığı bilinmektedir. p53 vasküler endotelial growth faktör sentezini baskılar (77) ve anjiogenezis supressör trombospondin-1 sentezini artırır (78). Bu nedenle p53 aktivitesinin selenoproteinler aracılığıyla artırılmasının kanserin erken lezyonlarında anjiogenezisin durdurulmasında önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Selenometionin prekürsörleri tarafından vasküler endotelial growth faktör ve metalloproteinazların sentezinin azaltıldığı gösterilmiştir (79). Selenit verilmesiyle ekstraselüler matriksin yıkımında rolü olan matriks metalloproteinaz enzimlerinin sentezinin azalması insan fibrosarkom hücrelerinin invazyonunu azaltır (80).

Metil selenol gibi bazı selenoproteinlerin glutatyon transferaz gibi bazı faz II konjugat enzimlerin sentezini artırarak karsinojenlerin detoksifikasyonunu artırdığı ve bunun da karsinogenezi azalttığı gösterilmiştir (81).

Selenyum eksikliğinin apoptozu inhibe etmesi kanser oluşumunda suçlanan faktörlerden biridir. Hücre kültürüyle yapılan bir çalışmada selenyumun düşük düzeylerde hücre proliferasyonunu artırdığı ve c-Myc, cyclin C, cyclin dependent kinaz (CDK) 1, CDK2, CDK4, cyclin B ve cyclin D2 mRNA ve total hücrel fosforile proteinleri gibi birçok hücre siklusu ile ilişkili gen ekspresyonunu artırdığı ve bunun sonucunda apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (82).

Hücre kültürlerinde yeterli düzeyde selenyumun apoptozu artırarak ve/veya hücre proliferasyonunu azaltarak kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (83,84).

Selenyum kanda düşük düzeylerde bulunduğu hücre büyümesini uyarırken normal düzeylerde bulunduğu tümöre spesifik olarak büyümeyi inhibe eder ve tümör hücresinde apoptoz sağlarken normal hücreler üzerinde bu etkiler

görülmez (71). Norveç'te yapılan bir çalışmada düşük selenyum düzeyi ile tiroid kanseri gelişimi arasında ilişki olduğu görülmüştür (85). Bu çalışmada selenyum düzeyi 1.20-1.59  $\mu\text{mol/l}$  olanlarda 7.2 kat, 1.20  $\mu\text{mol/l}$ 'den daha az olanlarda ise 15.8 kat artış olduğu görülmüştür.

## **2.2.2. DİĞER ANTİOKSİDANLAR ve TBARS**

### **2.2.2.1.SÜPEROKSİT RADİKALI**

Aerobik organizmalar yaşamlarını sürdürmek için oksijene mutlak gereksinim duyarlar. Oksijen hücrede bir dizi reaksiyondan geçerek suya dönüşür ve bu sayede hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Fakat bu süreçte oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyip oksijen kaynaklı radikaller oluşur. Oksijenin tek elektronla indirgenmesiyle süperoksit radikali oluşur (86).

#### **2.2.2.1.1.SÜPEROKSİT OLUŞUM MEKANİZMALARI**

1.İndirgeyici özellikteki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluşur. Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler gibi yüzlerce biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar.

2.Başta çeşitli dehidrojenazlar ve oksidazlar olmak üzere, yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali oluşabilir.

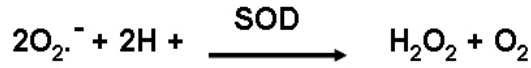
3. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrojenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Sitokrom oksidaz, Fe: Cu: Zn: Mg atomlarını 2:2:1:1 oranında içeren bir protein olup, süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz aktivitelerine sahiptir. Bu sayede, sitokrom oksidaz üzerinde süperoksit veya hidrojen peroksit oluşsa bile, içerdiği enzimatik aktivite sayesinde hızla ortamdaki temizlenir.

4.Aktifleşen fagositik lökositler bol miktarda süperoksit üreterek; ürettikleri süperoksitleri fagozom içine ve buldukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır. Bu örnekte görüldüğü gibi radikal yapımı bazı hücre fonksiyonları için gerekli de olabilir (87).

#### **2.2.2.2.SÜPEROKSİT DİSMUTAZ**

Süperoksit dismutaz (SOD) 1968 yılında oksijenli solunum yapan canlılarda belirlenmiştir. Bu enzim; süperoksiti, hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalize eden bir antioksidan enzimdir. Enzimin fizyolojik fonksiyonu, normal

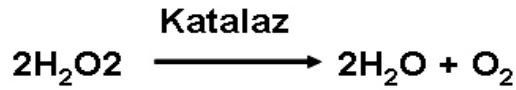
metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda üretimi olan süperoksitin zararlı etkilerine karşı süperoksit düzeyini azaltarak hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerinden korumaktır. Böylece peroksidasyonunu inhibe eder (88).



SOD enzimi üç izoformu olan bir metalo enzimdir. SOD<sub>1</sub> ya da CuZn-SOD tanımlanan ilk enzimdir, sitoplazmada bulunur ve Cu ve Zn içeren molekül ağırlığı 3200 dalton olan homodimerdir. Tüm memeli hücrelerinin sitoplazmasında yaygın olarak bulunur. SOD<sub>2</sub> ya da Mn-SOD Mn içeren tetramerdir, mitokondride bulunur. SOD<sub>3</sub> ya da EC-SOD en son tanımlanan SOD'dır. Cu ve Zn içeren tetramerdir ve hücre dışı alanda bulunur (89).

#### 2.2.2.3.KATALAZ

Katalaz peroksizom veya mikroperoksizomlarda bulunan ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i suya ve oksijene parçalayan bir antioksidan enzimdir.



Kanda, kemik iliğinde müköz membranda bulunur ve yapısında dört hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Birbirine benzer 4 alt birimden oluşur (90). Katalaz canlı organizmada en yaygın bulunan ve en yüksek turnover oranına sahip enzimlerden biridir. Eritrositler ve karaciğer, katalazın en yüksek aktiviteye sahip olduğu dokulardır (91).

#### 2.2.2.3. REAKTİF OKSİJEN RADİKALLERİNİN LİPİDLERE ETKİSİ ve TBARS DÜZEYİ

Reaktif oksijen radikalleri hücrenin lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi komponentlerini etkiler ancak bunlardan en hassas olanı lipidlerdir. Reaktif oksijen radikallerinin lipidler üzerindeki en önemli etkileri lipid peroksidasyonunu uyarmasıdır. Lipid peroksidasyonu reaktif oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olaydır. Süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikali lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca radikallerdir.



Lipid peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki  $\alpha$  metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlar ve böylece yağ asidi zinciri bir radikal niteliği kazanır. Bu lipid radikali dayanıksız bir bileşik olup bir dizi değişikliğe uğrar. Reaksiyonlar zincirleme gerçekleşir ve dönüşümsüzdür. Bu değişiklikler sonucunda hücre membranlarında olan lipid peroksidasyonuna bağlı transport sistemi etkilenir, hücre içi ve hücre dışı iyon dengeleri bozulur. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur. Bu olaylar hücre hasarında etkin bir rol oynar. Ayrıca lipid peroksidasyonunun son ürünü olan aldehitler de sitotoksik etkilere sahiptir (92).

Lipid peroksidasyon ürünleri olarak açığa çıkan lipid peroksitleri, hidroperoksitleri membran yapısına doğrudan, diğer hücre bileşenlerine ise aldehit üreterek dolaylı olarak zarar verir. Bu da pek çok hastalığın ve doku hasarının oluşmasına neden olur. Malondialdehit lipid peroksidasyonu sonucu oluşan bir moleküldür (93).

Toksik etki lipid peroksitlerinin düzeyi ölçülerek belirlenir. Lipid peroksidasyon tayinindeki metodun temel prensibi lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehit'in tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucunda 532 nm dalga boyunda maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır (94). Lipid peroksidasyonu sistemik oksidan-antioksidan denge sisteminin iyi bir göstergesi olmakla birlikte birçok faktör bunun serum düzeyini etkileyebilmektedir (95).

TBARS oksidatif stresin bir göstergesi olarak artış gösteren lipid oksidasyonunu gösteren bir belirteçtir ve başlıca malondialdehitten oluşur ve molekül ağırlığı düşüktür (96). TBARS'ın spesifitesi hakkında bazı tartışmalar devam etmekle birlikte günümüzde lipid peroksidasyonu için halen en sık kullanılan belirteçtir. Bu hızlı ve kolay uygulanabilen yöntem hastalık gibi herhangi bir stres durumunda ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri aktivitesi hakkında güvenilir bilgi sağlamaktadır (97). Bununla birlikte lipid oksidasyonunu göstermede altın standart olarak kullanılan bir belirteç yoktur ve oksidatif stresi belirlemede birden fazla belirtecin kullanılması önerilmektedir (98).

## **2.3.TİROİD KANSERLERİ**

### **2.3.1.TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ**

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir (99). Tiroid kanserinin insidansı toplumlar arası farklılık göstermekte olup bu oran erkeklerde 100.000’de 0.5-10, kadınlarda ise 1.9-19.4 arasında değişebilmektedir (100). Tiroid kanserlerinin %95’ten daha fazlası folikül epiteliyal hücrelerinden kaynaklanır ve çoğunluğu iyi diferansiye tiroid kanseridir (101).

### **2.3.2.FİZYOPATOLOJİ**

Radyasyona maruziyet, iyot alımındaki yetersizlik, lenfositik tiroidit, hormonal faktörler, aile öyküsü ve selenyum eksikliğinin tiroid kanseri için risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (101,102).

İnflamasyonun genetik yapıyı tahrip ederek tiroid kanserine neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (39,40).

İyi diferansiye tiroid kanserlerinde “mitogen-activated protein kinase” (MAPK) sinyal yolağını kodlayan genlerde mutasyon veya yeniden düzenlenimler maligniteye dönüşümde rol oynayabilir (101). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %70’inde RET, NTRK1, BRAF veya Ras proto-onkogenlerinin olduğu gösterilmiştir (103). RET/PTC otoimmüniteyle birlikte olan tiroid kanserlerinde daha fazla görülürken BRAF<sup>V600E</sup> daha fazla Hashimoto tiroiditi ile birlikte olmayan papiller tiroid kanseri olan olgularda bulunmuştur (40).

RET ve TRK proto-onkogen yeniden düzenlenimleri papiller tiroid kanseri için karakteristiktirler ve sıklıkla radyasyona bağlı DNA sarmalında oluşturulan kırıklarla ilişkilidirler. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda bu proto-onkogen aktivasyonu olmayan papiller tiroid kanserli hastalarda BRAF mutasyonu olabileceği ileri sürülmektedir. BRAF mutasyonunun tümörögenizde farklı bir yolağı aktive ederek veya RET sinyal yolağındaki diğer genlerde yeniden düzenlenimler yaparak papiller kansere neden olduğu düşünülmektedir (104,105).

Tiroid kanserinde suçlanan genetik defektler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tiroid kanserindeki genetik defektler (101).

Genetik	İyi diferansiye kanserler		Kötü diferansiye kanserler	İndiferansiye kanserler	Çernobil sonrası çocukluk dönemi tiroid kanserleri
	Papiller	Foliküler			
RET yeniden düzenlenimi	% 13-43	%0	%0-13	%0	% 50-90
BRAF mutasyon	29-69	%0	%0-13	%10-35	% 0-12
BRAF yeniden düzenlenimi	%1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	%11
NTRK1 yeniden düzenlenimi	%5-13	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	%3
RAS mutasyonu	%0-21	%40-53	%18-27	%20-60	%0
PPARG yeniden düzenlenimi	%0	%25-63	%0	%0	Bilinmiyor
CTNNB1 mutasyonu	%0	%0	%0-25	%66	Bilinmiyor
TP53 mutasyon	%0-5	%0-9	%17-38	%67-88	Bilinmiyor

Baş ve boyundaki benign hastalıklar için çocukluk döneminde eksternal uygulanan radyoterapinin bu çocuklarda ileri dönemde tiroid kanserine neden olduğu uzun süreden beri bilinmektedir (106).

İyot eksikliği tiroitte proliferasyona neden olarak guatra neden olabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde folliküler tiroid kanserinin, iyot bakımından yeterli olan bölgelerde ise papiller tiroid kanserinin daha sık olduğu gösterilmiştir (107). Bu bulgulara rağmen tiroid karsinogenezinde iyotun rolü halen tam olarak anlaşılamamıştır. Lenfositik infiltrasyon papiller tiroid kanserinde sıklıkla görülmektedir. Bu bulgu immünolojik faktörlerin tümör progresyonunda rol alabileceğini düşündürmektedir. Moleküler incelemeler sonucunda kronik lenfositik tiroiditin kanser gelişimi için prekürsör olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (108). Ancak kısa süre önce yapılan ve bu konuda prospektif özellikte olan nadir çalışmalardan birinde Hashimoto tiroiditinde bulunan nodüllerde tiroid kanserlerine dönüşüm Hashimoto tiroiditi bulunmayanlardan daha fazla bulunmamıştır (43).

Tiroid kanserlerinin kadınlarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bu durum östrojenin tümör karsinogenezini stimüle edebileceğini düşündürmektedir. Yapılan

çalışmalarda östrojen reseptörlerinin folikül hücreleri tarafından eksprese edildiği ve östrojenin bu hücrelerin proliferasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir.

Tiroid kanserleri etiopatogenezinde suçlanan faktörlerden biri de selenyum düzeyidir. Bazı çalışmalarda selenyum eksikliği ile tiroid kanseri arasında ilişki olduğu bulunsa da (85,102,110) böyle ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (111,112). Tiroid kanseri ile selenyum ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğu sınırlı sayıda hasta içeren ve homojen olmayan grupların değerlendirildiği çalışmalardır. Bu çalışmalar neden-sonuç ilişkisinin incelendiği çalışmalardır ve selenyumun hangi mekanizmalar üzerinden kansere yol açtığı değerlendirilmemiştir. Selenyumun tiroid dışı kanserlerle ilişkisinin incelendiği çalışmalarda oksidatif stresin neden olduğu reaktif oksijen radikallerinin en çok suçlanan faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (5). Benzer etkinin tiroid kanserlerinde de etkili olduğu düşünülmektedir ancak bu mekanizmanın veya bunun dışındaki mekanizmaların bu süreçteki rolünün ortaya çıkarılabilmek için bu konunun incelendiği çalışmaların yapılması gerekmektedir.

#### **2.4.5. PATOLOJİ**

Tiroid tümörlerinin histolojik sınıflaması için farklı öneriler vardır. Tablo 3'te verilen sınıflama dünya sağlık örgütü ve AFIP'in (Armed Forces Institute of Pathology) önerileri modifiye edilerek hazırlanmıştır (113).

Papiller tiroid kanserinin folliküler, makrofolliküler, onkositik, clear cell, difüz sklerozan, tall cell, columnar cell, solid ve cribriform histopatolojik varyantlar bulunmaktadır (114). Folliküler tiroid kanserinin ise onkositik ve clear cell varyantları vardır (115).

Son dönemlerde geliştirilen Bethesda sitopatolojik sınıflaması (Tablo 4) indetermine sitolojisi olan hastalarda eğer malignensiyi düşündüren radyolojik ve/veya klinik bulgu yoksa bu hastaların cerrahiye verilmemesini tekrarlayan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasını önermektedir. Çünkü bu grupta malignite oranı %5-10 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma grubu da malign, şüpheli ve folliküler neoplazmların cerrahiye verilmesini önermektedir (116).

Tablo 3. Tiroid neoplazmlarının sınıflaması (113)

---

**Primer epitelyal tümörler**

Benign: Folliküler adenom

Malign: Karsinom

Diferansiye

Papiller

Folliküler

Kötü diferansiye

Insular

Diğerleri

Andiferansiye(anoplastik)

C hücreli tümörler

Medüller karsinom

Folliküler ve C hücreli tümörler

Miks medüller-folliküler karsinom

---

**Primer nonepitelial tümörler**

Malign lenfomalar

Sarkomlar

Diğerleri

---

**Sekonder tümörler**

---

Tablo 4. Bethesda tiroid sitopatoloji sınıflaması (116).

---

**I. Nondiagnostik veya yetersiz**

Kistik sıvı

Hücre olmayan spesmen

Diğerleri (kan, pıhtı, diğer artefaktlar)

**II. Benign**

Benign foliküler nodül (adenomatoid nodul, kolloid nodul)

Lenfositik (Hashimoto) tiroiditi

Granulomatöz (subakut) tiroiditi

Diğerleri

**III. Önemi bilinmeyen atipi veya önemi bilinmeyen folüküler lezyon**

**IV. Foliküler neoplasm veya Foliküler neoplasm şüphesi**

Özellikle Hürthle cell (onkositik) tip

**V. Malignite şüphesi**

Papiller kanser şüphesi

Medüller kanser şüphesi

Metastatik karsinom şüphesi

Lenfoma

Diğerleri

**VI. Malign**

Papiller tiroid kanseri

Kötü differansiye karsinom

Medüller tiroid karsinomu

İndiferansiye (anaplastik) karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Mikst özellikli karsinom

Metastatik karsinom

Non-Hodgkin lenfoma

Diğerleri

---

## 2.4.6. NÜKS RİSKİ

Amerikan Tiroid Cemiyetinin 2009’da yayınlanan en son klavuzunda post operatif evrelemede hastalar nüks riskinin değerlendirilmesi açısından 3 gruba ayrılmıştır (3).

Tablo 5. Tiroid kanserlerinde nüks riskinin değerlendirilmesi (3)

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Makroskopik hastalık tam olarak çıkarılmış	Cerrahi sonrası peritiroidal yumuşak dokuda tümörün mikroskopik invazyonu	Makroskopik tümör invazyonu
RAI sonrası taramada tiroid yatağı dışında uptake olmaması	Servikal lenf nodu metastazı veya RAI tedavisi sonrası tiroid yatağı dışında tutulum	Tümör dokusunun tam olarak çıkarılmaması
Agresif histolojik özellikler (Tall cell, insular cell ve columnar cell) ve vasküler invazyon olmaması	Agresif histolojik özellikler veya vasküler invazyon varlığı	Tedavi sonrası yapılan taramada görülen dokuyla açıklanamayacak tiroglobulin düzeyi
Lokal veya uzak metastaz yok		Uzak metastaz
Çevre dokulara invazyon yok		

## 2.4.7.TEDAVİ

### 2.4.7.1. TİROİDEKTOMİ

Tiroid kanserlerinde tümörün tamamen çıkarılması hastalığın sonuçlarını direk etkilemektedir. Standart tedavi yaklaşımına göre 1 cm’den büyük tiroid kanserlerine kontrendikasyon olmadıkça total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır. Sadece lobektomi, 1 cm’den küçük, daha önce baş ve boyun radyoterapi hikayesi veya klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu olmayan, düşük riskli, ünifokal, intratiroidal papiller kanserlerde uygulanabilir (3). Tiroid kanserli

hastalara total tiroidektomi yapılmasını destekleyen birçok sebep vardır. Papiller kanserin hastaların %60-85'inde her iki lobda görülmesi (117), unilateral cerrahi operasyon sonrası papiller tiroid kanseri rekürrensünün %5-10'unun kontralateral lobda ortaya çıkması (118), ve mümkün olduğu kadar fazla tiroid dokusunun çıkarılması ile bir tümör belirteci olan serum tiroglobulin düzeyinin anlamlılığı ve radyoyot tedavisinin etkinliğinin artması total tiroidektomiye destekleyen görüşlerdir (119).

#### **2.4.7.2. LENF NODU DİSEKSİYONU**

Tedavi edici santral lenf nodu diseksiyonu: Klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodlarında metastaz olan hastalarda, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomi ile birlikte yapılmalıdır.

Profiltik santral lenf nodu diseksiyonu (ipsilateral veya bilateral): Santral boyun lenf nodlarında klinik olarak tutulum olmasa bile, özellikle T3,T4 hastalarda yapılabilir.

Profiltik lenf nodu diseksiyonu yapılmasına gerek olmayabilen hastalar: Küçük boyutta (T1,T2), invazyon yapmayan ve klinik olarak lenf nodu negatif papiller kanserlerde ve foliküler kanserlerin çoğunda sadece total veya totale yakın tiroidektomi yapılabilir.

Tedavi edici lateral boyun diseksiyonu: Biyopsiyle ispatlanmış metastatik lateral servikal lenfadenopatide total veya totale yakın tiroidektomiyle birlikte yapılabilir (3).

#### **2.4.8. POSTOPERATİF EVRELEME**

Yüksek riskli hastalarda takip sıklığının belirlenmesinde, hastalık rekürrens ve mortalitesinin belirlenmesinde, TSH baskılayıcı ve RAI tedavi hakkında verilecek kararın belirlenmesini sağlar. En sık kullanılan evreleme sistemi AJCC/UICC sistemidir. Bu sistemde değerlendirme kriterleri arasında tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N), metastaz varlığı (M) ve yaş bulunmaktadır ancak rutin lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı için bu hastalar Nx olarak gruplandırılır bu durumda hastanın doğru olarak sınıflandırılmasını engelleyebilir. Ayrıca AMES, AGES, MACIS gibi değişik sınıflandırma sistemleri de geliştirilmiştir ancak hiç birinin diğerlerine bariz bir üstünlüğü gösterilememiştir (3).



Tablo 6. Diferansiye tiroid kanserleri için TNM sınıflandırma sistemi (3)

<b>Tanım</b>		
<b>T1:</b> Tümör çapı $\leq 2$ cm		
<b>T2:</b> Primer tümör çapı 2- 4cm		
<b>T3:</b> Primer tümör çapı $>4$ cm, tiroide sınırlı veya minimal ekstratiroidal invazyon		
<b>T4a:</b> Tiroid kapsülünü geçip subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özefagus veya rekürren laringeal sinire invazyon gösteren herhangi bir boyuttaki tümör		
<b>T4b:</b> Prevertebral faysa, karotid veya mediastinal damarlara invazyonu olan tümör		
<b>TX:</b> Primer tümör boyutu bilinmeyen, ama tiroid dışına invazyon olmayan tümör		
<b>N0:</b> Metastatik lenf nodu tutulumu yok		
<b>N1a:</b> 6. Bölgedeki lenf nodlarına metastaz (pretrakeal, paratrakeal, ve prelaringeal=Delfian lenf nodları)		
<b>N1b:</b> Tek taraflı, bilateral, konturlateral servikal veya süperior mediastinal lenf nodlarına metastaz		
<b>NX:</b> Cerrahi sırasında lenf nodu değerlendirilmemiş.		
<b>M0:</b> Uzak metastaz yok		
<b>M1:</b> Uzak metastaz		
<b>MX:</b> Uzak metastaz değerlendirilmemiş		

<b>Evreler</b>	<b>Hasta yaşı &lt;45</b>	<b>Hasta yaşı <math>\geq 45</math></b>
<b>Evre I</b>	herhangi bir T, herhangi bir N, M0	T1, N0, M0
<b>Evre II</b>	herhangi bir T, herhangi bir N, M1	T2, N0, M0
<b>Evre III</b>		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
		T3, N1a, M0
<b>Evre IVA</b>		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
		T3, N1b, N0
		T4a, N1b, M0
<b>Evre IVB</b>		T4b, herhangi bir N, M0
<b>Evre IVC</b>		herhangi bir T, herhangi bir N

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda, 2008 ile 2010 tarihleri arasında Hashimoto tiroiditi, Hashimoto tiroiditi ile birlikte olan papiller tiroid kanseri ve sadece papiller tiroid kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda selenyumun, SOD, katalaz ve TBARS'ın bu süreçteki etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınarak yapıldı.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan 20 birey, Hashimoto tiroiditi ile birlikte tiroid kanseri olan 20 birey ve Hashimoto tiroiditi olmayan 20 tiroid kanserli birey dahil edildi. Tüm gruplardan bilgilendirilmiş onam formu imzası alındı. Hem tiroid kanseri tanısı hem de Hashimoto tiroiditi ile birlikte olan tiroid kanseri tanısı total tiroidektomi sonrası elde edilen spesmenin histopatolojik olarak incelenmesi sonucu konuldu. Sadece Hashimoto tiroiditi olan grupta ise ultrasonografide tiroid parankiminin orta-ileri düzeyde heterojen görünümüyle birlikte anti mikrozomal (AMA) veya anti tiroglobulin antikorlarından (Anti Tg) en az birinin normal aralığın üzerinde olması tanı kriteri olarak kullanıldı (12,43). (AMA > 5.61 IU/mL, Anti Tg > 4.11 IU/mL).

Çalışmaya alınan bireylerden 12 saatlik açlık sonrası sabah 9 ila 11 arası düz tüpe 2 cc kadar kan alınıp 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi, serum tüm örnekler toplanana kadar etiketlenerek -45 °C derecede muhafaza edildi. Serum selenyum düzeyleri Perkin Elmer marka atomik absorpsiyon spektrometrisi ve FIAS hidrür oluşturma yöntemi ile ölçüldü. Spektrometrik aralık olarak 0.5-196 λ dalga boyu arası kullanıldı. Numuneler 0.1% HNO<sub>3</sub>, 0.05% Triton ×100, ve 0.05% silikon anti-köpük ajan ile 1:10 oranında dilüe edildi. Matriks düzenleyici olarak palladium nitrat ve kalibrasyon için matriks eşdeğeri olarak 6.25, 12.5, 25, ve 50 µg/l dozları kullanıldı. İntra assay değişkenlik oranı < % 4.9'du.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: sigara veya alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, karaciğer veya böbrek hastalığı, kronik inflamasyonla seyreden hastalıklar, selenyum içeren ilaç kullananlar, tiroid kanseri aile öyküsü olanlar ve çocukluk döneminde baş ve boyuna radyoterapi alanlar.

### **3.1. Antimikrozomal antikor ve Antitiroglobulin Ölçümü**

Antimikrozomal ve antitiroglobulin düzeyleri CMIA yöntemiyle Abbott (Wiesbaden, Germany) marka kitler kullanılarak Architect İ 2000 SR cihazında çalışılmıştır.

### **3.2. Tiroid ultrasonografi değerlendirilmesi**

Tiroid ultrasonografisi Endokrinoloji Bilim Dalında 7.5-MHz lineer proba Logic 200 Pro, GE, Medical systems, WI cihazıyla yapılmıştır.

### **3.3. SOD, Katalaz ve TBARS düzeyinin değerlendirilmesi**

SOD, katalaz ve TBARS düzeyleri Cayman (Michigan, USA) marka ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle Thermo Multiscan HC plate reader cihazında çalışılmıştır.

### **3.4. İstatistik**

Çalışmanın verileri SPSS (ver:16.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde gruplar arası farkın değerlendirilmesi amacıyla Man Whitney U testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alındı.

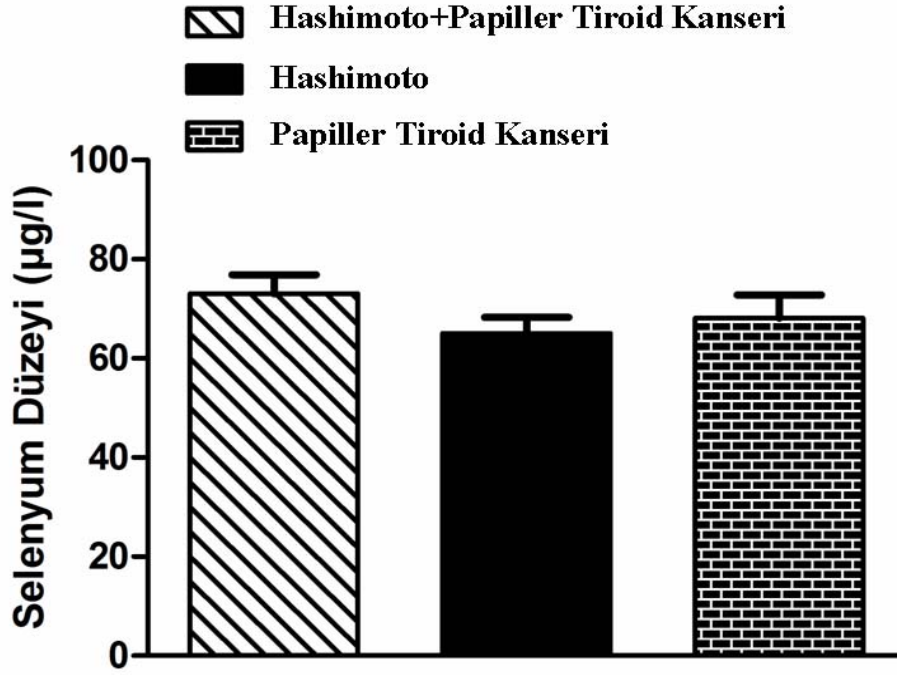
#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalamaları  $44.4 \pm 1.78$  yıl olan 60 hasta alındı. Bu 60 hasta Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri, Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid kanseri olan ve her biri 20 hastadan oluşan 3 gruptan oluşmaktaydı. Gerek Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen tiroid kanseri olguları, gerekse de zeminde Hashimoto tiroiditi olmaksızın tiroid kanseri gelişen hastalardaki kanserlerin hepsi de papiller tiroid kanseriydi. Yaş ortalamaları  $42.3 \pm 3.15$  yıl olan Hashimoto tiroiditi zemininde papiller tiroid kanseri olan hastaların 18'i (%90) kadın 2'si (%10) erkekti. Yaş ortalamaları  $41.1 \pm 2.43$  yıl olan Hashimoto tiroiditi olan hastaların tamamı (%100) kadındı. Yaş ortalamaları  $49.7 \pm 3.37$  yıl olan papiller tiroid kanseri hastalarının 17'si (%85) kadın, 3'ü (%15) erkekti. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında VKİ değerleri  $28.3 \pm 3.31$   $\text{kg/m}^2$ , Hashimoto tiroiditi olgularında VKİ  $29.0 \pm 3.23$   $\text{kg/m}^2$ , papiller tiroid kanseri olan olgularda VKİ  $28.8 \pm 3.21$   $\text{kg/m}^2$ 'idi. VKİ yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

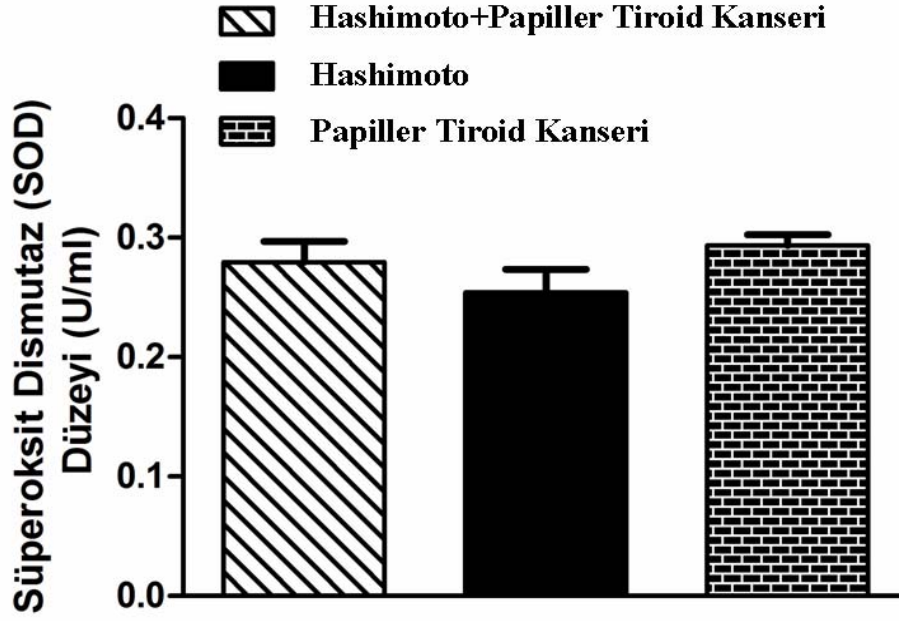
Tablo 7. Gruplar arası yaş, VKİ, Selenyum, SOD, Katalaz ve TBARS düzeylerinin karşılaştırılması

	Hashimoto tiroiditi ve Papiller Tiroid Kanseri	Hashimoto tiroiditi	Papiller Tiroid Kanseri	
Yaş (yıl)	42.3±3.15	41.1±2.43	49.7±3.37	P>0.05
VKİ	28.3±3.31	29.0±3.23	28.8±3.21	P>0.05
Selenyum (µg/l)	73.0±3.83	65.0±3.22	68.1±4.62	P>0.05
SOD(U/ml)	0.27±0.01	0.25±0.02	0.29±0.01	P>0.05
Katalaz (nmol/min/ml)	47.34±6.64	43.34±5.13	30.78±4.73	P>0.05
TBARS (nmol/ml)	8.2±3.0	7.5±0.86	5.55±1.01	P>0.05



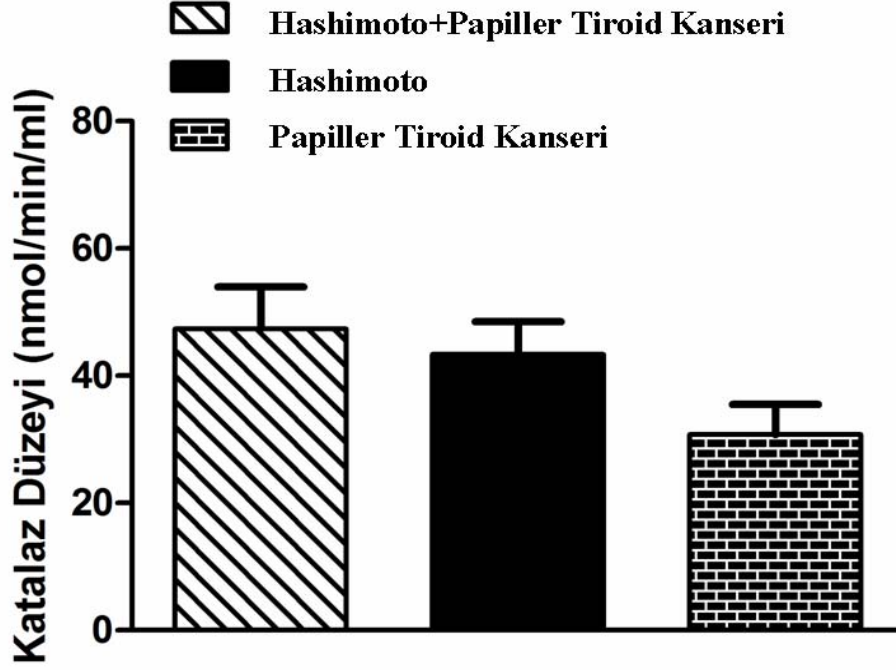
Şekil 5. Serum selenyum düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum selenyum düzeyi  $73.0 \pm 3.83$  pg/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $65.0 \pm 3.22$  pg/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $68.1 \pm 4.62$  pg/ml olarak ölçüldü. Serum selenyum düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).



Şekil 6. Serum süperoksit dismutaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

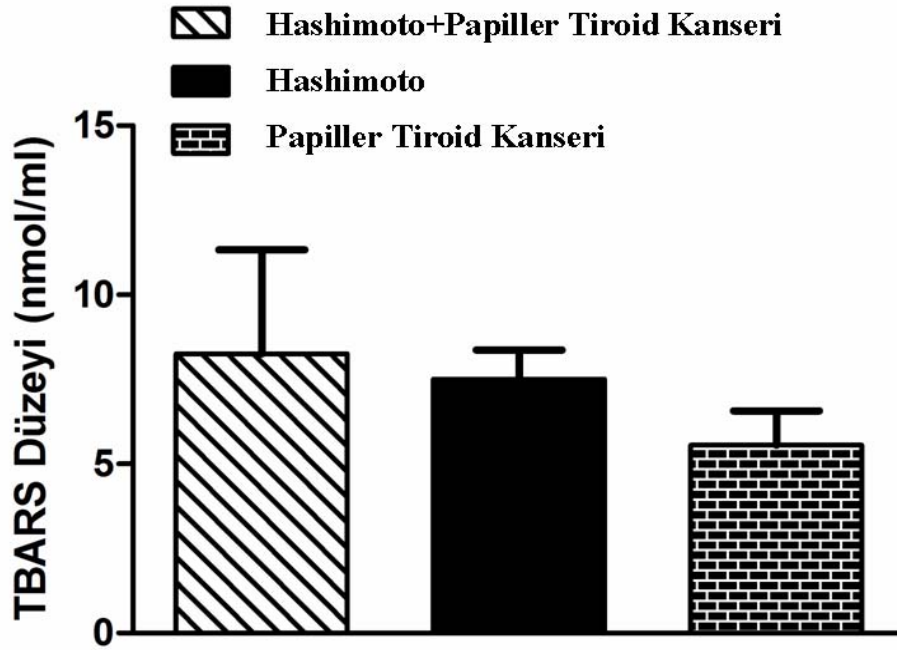
Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum SOD düzeyi  $0.27\pm 0.01$  U/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $0.25\pm 0.02$  U/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $0.29\pm 0.01$  U/ml olarak ölçüldü. Serum SOD düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).



Şekil 7. Serum katalaz düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum katalaz düzeyi  $47.34 \pm 6.64$  nmol/min/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $43.34 \pm 5.13$  nmol/min/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $30.78 \pm 4.73$  nmol/min/ml olarak ölçüldü. Serum katalaz düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).





Şekil 8. Serum TBARS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum TBARS düzeyi  $8.2\pm 3.0$  nmol/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $7.5\pm 0.86$  nmol/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $5.55\pm 1.01$  nmol/ml olarak ölçüldü. Serum TBARS düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Diferansiye tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir. Otoimmün tiroid hastalıkları ise toplumda yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişen sıklıklarda görülen ve postmenapozal kadınlarda en yüksek prevalansa ulaşan bir hastalıktır. Toplumda her iki hastalığın göreceli olarak sık görülmesi ve bazı olgularda her iki hastalığın birlikte olması altta yatan ortak bir patogenezi veya bu hastalıkların oluşmasını tetikleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Çevresel faktörler arasında bulunan selenyum otoimmün tiroid hastalığı ve kanser gelişiminde rol aldığı düşünülen esansiyel bir elementtir. Türkiye selenyum eksikliği görülen bölgelerden biridir (120,121).

Biz bu çalışmada Hashimoto tiroiditi, papiller tiroid kanseri ve Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen papiller tiroid kanserli hastalar arasındaki selenyum düzeylerini, SOD ve katalaz gibi antioksidanları ve lipid peroksidasyonunun indirek göstergesi olan TBARS düzeylerini karşılaştırarak bu faktörlerin Hashimoto tiroiditinde tiroid kanseri gelişiminde bir rolü olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanseri birlikteliği ilk kez 1955 yılında Dailey ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (2). Otoimmün tiroid hastalığı ile tiroid kanserleri arasındaki ilişki halen tartışılmaya devam etmektedir. Bu konuyu açıklamak için bir çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların önemli bir kısmı retrospektif özelliktedir (122-125). Yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi olanlardaki nodüllerde kanser prevalansının % 0.5 ile %43 arasında değiştiği bildirilmektedir (2,124). Prevalanstaki bu geniş aralığın muhtemel nedenleri çalışmaların farklı cinsiyet, coğrafik ve etnik gruplarda yapılmış olması olabilir. Ayrıca tiroidektomi için seçilen hasta popülasyonunun farklı olması ve patolojik yorumdaki farklılıkların da buna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (126).

Hashimoto tiroiditi olanlarda ultrasonografide tiroid kanseri tanısını düşündürecek bulguları görebilmek kolay değildir. Çünkü psödonodüler görünüm, fibrozise bağlı hiperekojen bantlar ve tam olarak ayırt edilemeyen hipoekojenik alanlar kanser şüphesi oluşturan görünümün bozulmasına veya gözden kaçmasına neden olabilir (127).

Singh ve arkadaşları yapmış olduğu metaanalizde papiller tiroid kanserli hastalarda Hashimoto tiroiditinin benign tiroid hastalığı olanlardan 2.8 kat daha sık bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca papiller tiroid kanserli hastalarda Hashimoto tiroiditi diğer tiroid kanserlerinden 1.99 kat daha sık olarak bulunmuştur (128).

Hashimoto tiroiditinin tiroid kanseri oluşumu için risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalardan birinde 200 Hashimoto hastasının 1000 hasta yılı süren takibinde sadece 1 hastada papiller tiroid kanseri geliştiği görülmüştür (129).

Bununla birlikte Amerikan tiroid cemiyetinin en son tiroid kanseri klavuzunda da Hashimoto tiroiditi olanlarda görülen nodüllerde malignite oranının normal tiroid nodülünden daha az olmadığı hatta daha yüksek oranda malignite riski taşıyabileceği bildirilmiştir (3).

Son dönemlerde ülkemizde yapılan ve bu ilişkiyi inceleyen 2 çalışma yayınlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak bu çalışmalarda da farklı sonuçlar bulunmuştur (42,43).

Gül ve arkadaşları (42) yapmış oldukları çalışmada nodüler guatr nedeniyle operasyona verilen 614 hastanın 92'sinde Hashimoto tiroiditi olduğunu tespit etmiştir. Bu 92 hastanın % 45.7'sinde ise tiroid kanseri bulunmuştur. Bu çalışmada diğer ince iğne biyopsi çalışmalarına göre (43) malignite oranının yüksek olmasının sebeplerinden biri biyopsi sonucu benign olan ama farklı nedenlerle cerrahiye verilen hastaların %33'ünde operasyon sonrası malignite tespit edilmesidir. Diğer bir neden ise operasyona verilen bu hastaların %46.7'sinin ince iğne aspirasyon biyopsisinin şüpheli olmasıdır (42). Ayrıca bu çalışmanın da diğer çalışmalar gibi retrospektif ve önyargıya açık olması çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Bu konunun nadir olarak prospektif incelendiği çalışmalardan biri olan Anıl ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Hashimoto tiroiditinin tiroid kanseri riskini artırmadığı gösterilmiştir (43). Bu çalışmada Hashimoto tiroiditi olan gruptaki nodüllerde kanser oranını %1 olarak bulmuşken (191 nodülün sadece 2'sinde), Hashimoto tiroiditi olmayan kontrol grubunda ise %2.7 (713 nodülün 19'unda) oranında kanser olduğu tespit edilmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Her iki çalışmada (42,43) farklı sonuçların elde edilmesinin bir nedeni de hasta gruplarının farklı olmasıdır. Gül ve arkadaşları (42) total tiroidektomiye verilen hastaların patolojik değerlendirmelerini incelemişken, Anıl ve arkadaşları (43) ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bir kısım hastada ince iğne biyopsisinde tespit edilemeyen mikropapiller kanserin cerrahi materyalde tespit edilmesi iki grubun sonuçlarının farklı çıkmasının nedenlerinden biri olabilir.

Azizi ve arkadaşları (41) yaptıkları ve kısa süre önce yayınlanan çalışmada otoimmün tiroid hastalığı için bir belirteç olan Tg antikorlarının tiroid kanseriyle pozitif ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar tiroid inflamasyonunun tümör oluşturuıcı etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gerçekten de inflamasyon ve kanser ilişkisi bilinmektedir (10).

Hashimoto hastalarında kanser oluşumunda suçlanan nedenler arasında RET/PTC onkogenlerindeki mutasyonlar da bulunmaktadır (130). Bir başka neden ise p63 proteinidir. Bu protein normal tiroid dokusunda bulunmazken Hashimoto tiroiditi ile birlikte olan tiroid kanserlerinde yüksek oranda bulunmuştur (131).

Suçlanan tüm bu faktörlere rağmen hala Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid kanserinin neden geliştiği tam olarak anlaşılamamıştır.

Biz bu çalışmada selenyum eksikliğinin ve oksidatif stresin Hashimoto tiroiditi olanlarda tiroid kanseri gelişmesini sağlayan bir faktör olup olmadığını değerlendirmek için her biri 20 adet birey içeren 3 grup hastanın selenyum, SOD, katalaz ve TBARS düzeylerini inceledik. Birinci grup Hashimoto tiroiditi zemininde papiller tiroid kanseri gelişen hastalar, 2. grup sadece Hashimoto tiroiditi olan hastalar, 3. grup ise zemininde Hashimoto tiroiditi olmayan papiller tiroid kanserli hastalardı.

Çalışmamızda selenyum düzeyi 1. grupta  $73.0 \pm 3.83$   $\mu\text{g/l}$ , 2. grupta  $65.0 \pm 3.22$   $\mu\text{g/l}$ , 3. grupta  $68.1 \pm 4.62$   $\mu\text{g/l}$  olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Selenyum eksikliğinin prostat, akciğer, meme ve kolon kanseriyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (6-9). Selenyum eksikliğinin kansere hangi mekanizmalarla yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Yapısında selenyum bulunan glutatyon peroksidaz enzimi, tiroid hormon sentezi sırasında ortaya çıkan  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'yi indirgeyerek tiroid hücrelerini  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin zararlı etkilerinden korur (63).  $\text{H}_2\text{O}_2$  reaktif

oksijen radikallerinden biridir ve oksitleyici bir maddedir. Süperoksitle reaksiyona girerek, en reaktif ve en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturabilir (46). Selenyum eksikliğinde glutatyon peroksidazın antioksidan özelliği azaldığı için tiroid hücresi oksidatif strese maruz kalır (5). Bazı oksidatif DNA hasarlarının promotajenik olduğu ve bu nedenle oksidatif hasarın kanser oluşumunda anahtar bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (132). Bazı yazarlar selenyumun DNA hasarını inhibe ettiğini ileri sürerken (74), diğerleri ise “post-initiasyon” dönemindeki hücre proliferasyonunu inhibe etmesinin ve apoptozu indükte etmesinin önemli olduğunu ileri sürmektedirler (133).

Tiroid kanseriyle selenyum düzeyinin ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Norveç’te yapılan bir çalışmada tiroid kanseri ile selenyum düzeyi incelendiğinde serum selenyum düzeyindeki azalmayla tiroid kanseri riskinin arttığı görülmüştür (85). Bu çalışmada tiroid kanseri tanısı konan 43 hastanın tanı almadan ortalama 4.8 yıl (0.75 yıl ile 10.25 yıl arasında) önce alınan serum örneğinde selenyum düzeyi incelendiğinde 1.25 µmol/l’den düşük olanlarda tiroid kanseri riskinin 7.7 kat arttığı görülmüştür. Selenyum düzeyleri 1.26-1.64 µmol/l arasında olanlarda ise risk 6.1 kat artmışken 1.65 µmol/l’ye eşit veya daha fazla olanlarda ise riskin 1 kat arttığı görülmüştür. Aynı çalışmanın farklı bir analizinde tiroid kanseri tanısı konmadan önceki 7 yıl içinde serum örneği alınanlarda, selenyum düzeyi 1.25 µmol/l’den düşük olanlarda tiroid kanseri riskinin 18 kat arttığı görülmüştür. Selenyum düzeyleri 1.26-1.64 µmol/l arasında olanlarda ise risk 9.7 kat artmışken 1.65 µmol/l’ye eşit veya daha fazla olanlarda ise riskin 1 kat arttığı görülmüştür. Yedi yıldan daha önce serum örneği alınanlarda ise kanser riskinin çok daha az oranlarda arttığı görülmüştür. Sonuç olarak tanı konma zamanına yakın dönemlerdeki selenyum düşüklüğünün kansere neden olabileceği düşünülmektedir ancak bu çalışmada tanı anındaki selenyum düzeylerinin incelenmemesi bu ilişkinin anlaşılabilmesi için farklı çalışmaların planlanmasına neden olmuştur.

Benign ve malign tiroid hastalıklarında selenyum, çinko, C vitamininin incelendiği ve 1401 hastanın alındığı çalışmada benign ve malign hastalarda selenyum düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür (102). Bu sonuçlar selenyum eksikliğinin tiroid kanserine neden olabileceğini

düşündürmektedir ancak bu çalışmada Hashimoto zemininde tiroid kanseri olanlar incelenmediği için Hashimoto tiroiditi olanlarda selenyum eksikliğinin tiroid kanseri gelişimine neden olduğuna dair bir değerlendirme yapılamaz.

Kucharzewski ve arkadaşlarının (134) yapmış olduğu çalışmada çeşitli tiroid hastalıklarında tiroid dokusunda ve kanda selenyum düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmaya 41 nodüler guatr, 21 tiroid kanseri, 18 Graves hastalığı ve 7 tiroiditi olan hasta ile 50 bireyden oluşan kontrol grubu alınmıştır. Graves hastalığında kan selenyum düzeyinin en düşük olduğu görülürken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Dokuda selenyum düzeyi en düşük olan hasta grubu tiroid kanseri olanlar olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu çalışmada selenyum düzeyini belirlemek için kullanılan yöntem klasik olarak kullanılan atomik absorpsiyon yöntemi değil, nadir kullanılan ve güvenilirliği atomik absorpsiyon yöntemi kadar olmadığı düşünülen X-ray floresan total yansıma metodudur. Farklı sonuçların ortaya çıkmasının nedenlerinden biri kullanılan ölçüm yöntemi olabilir. Ayrıca grupların homojen dağılmaması da farklı sonuçların görülmesinin bir nedeni olabilir.

Benzer amaçla yapılan bir başka çalışmada tiroid kanserleri ile normal veya guatrlı dokuların selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında selenyum düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (111).

Zagrodzki ve arkadaşları çeşitli tiroid hastalıklarında ve tiroid kanselerinde selenyum düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmaya folliküler neoplazmi olan 5 hasta, papiller kanserli 5 hasta, 2 Hashimoto tiroiditi ve 15 normal tiroid dokusu bulunan hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada gruplar arasında selenyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (112).

Selenyum düzeyi ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır ve olgu sayıları da 1 çalışma (102) hariç oldukça azdır (85,111,112,134). Ayrıca bu çalışmaların hiç birinde Hashimoto hastalığı zemininde gelişen tiroid kanseri olan hastalar bulunmamaktadır.

Kronik inflamasyon kanser etiolojisinde suçlanan faktörlerden biridir. İnflamasyona bağlı kanserler arasında inflamatuvar barsak hastalığına sekonder kolon kanseri, kronik obsraktif akciğer hastalığına sekonder akciğer kanseri,

helikobakter pilorinin kronik enfeksiyonuna sekonder mide kanseri gibi enfektif veya nonenfektif inflamasyona bağlı olduğu düşünölen kanserler bulunmaktadır (135).

Hashimoto tiroiditi kronik inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalıktır ve kansere neden olabilir çünkü inflamasyonun tiroid dışı bazı kanserlere neden olduğu bilinmektedir. İnflamasyona bağlı oluşın malignitenin patofizyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen birçok hipotez ileri sürölmektedir. Bu hipotezler arasında en çok suçlanını inflamasyona bağlı oluşın reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu oksidatif stresin DNA hasarı oluşturmasıdır (136). Oksidatif stresin tiroid kanseri patogenezinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (137).

Tiroid kanserlerinin de dahil olduğu çeşitli tiroid hastalıklarında oksidatif stresin rolünü araştıran çalışmalar vardır (95,138,139).

Tiroid kanseri, Graves hastalığı ve normal tiroid dokusunda reaktif oksijen radikallerinin hücredeki lipid hasarını gösteren lipid peroksidasyonunun incelendiği bir çalışmada oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonunu gösteren MDA düzeyinin papiller tiroid kanserinde normal tiroid dokusuna göre arttığı ve Mn SOD düzeyinin azaldığı görölmüştür ancak bu çalışmaya Hashimoto tiroiditi olan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle Hashimoto tiroiditinde oksidatif stresin rolü ve kanser progresyonuna katkısı değerlendirilememiştir (138). Ayrıca bu çalışmaya oldukça az sayıda birey dahil edilmiştir. (papiller kanserli 8 birey, normal tiroid dokusu olan 10 birey gibi). Bu çalışmanın diğer bir sınırlayıcı özelliği de tiroid hastalıklarının dışında oksidatif hasara neden olan diğer kronik hastalıkların çalışmadan dışlanma kriterleri arasında bulunmamasıdır.

Bir başka çalışmada 43 sağlıklı bireyle 43 tiroid kanseri olan hastanın cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası SOD, MDA ve glutayon peroksidaz düzeyleri incelendiğinde SOD düzeyinin sabit kaldığı, ama MDA'nın hem cerrahi öncesinde hem de cerrahi sonrasında azalmakla birlikte yinede kontrol grubundan yüksek olduğu görölmüştür. Glutayon peroksidaz düzeyinin ise operasyon öncesi düşükken operasyon sonrası arttığı görölmüştür (95). Bu veriler tiroid kanserinde oksidatif stresin rolünün olabileceğini gösteren verilerdir ancak bu çalışmada Hashimoto tiroiditinin oksidatif stres üzerine etkisi ve bu etki üzerinden tiroid kanseri oluşumuna katkısı değerlendirilmemiştir.

Oksidatif stresi etkileyebilecek kronik hastalığı olan veya ilaç kullanan hastaların alınmadığı ve 9 papiller tiroid kanseri hastasıyla toksik veya nontoksik multinodüler guatrı olan 32 hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada (139) kanserli hastalarda MDA düzeyinin daha fazla ve SOD düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre oksidatif stres ile kanser arasında ilişki vardır ancak bu çalışmadaki kanserli hasta sayısının oldukça az olması çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmada Hashimoto tiroiditine bağlı inflamasyona sekonder oluşabilen oksidatif stresin tiroid kanseri oluşumuna katkısını değerlendirmek için her 3 grup hastamızdaki lipid peroksidasyon ürünü MDA'nın göstergesi olan TBARS ile SOD ve katalaz düzeylerini inceledik. Hastalarımızda 1. grupta TBARS  $8.2\pm 3.0$  nmol/ml, SOD  $0.27\pm 0.01$  U/ml, katalaz  $47.34\pm 6.64$  nmol/min/ml, 2. grupta TBARS  $7.5\pm 0.86$  nmol/ml, SOD  $0.25\pm 0.02$  U/ml, katalaz  $43.34\pm 5.13$  nmol/min/ml, 3. grupta TBARS  $5.55\pm 1.01$  nmol/ml, SOD  $0.29\pm 0.01$  U/ml, katalaz  $30.78\pm 4.73$  nmol/min/ml olarak bulundu. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapmış olduğumuz İngilizce literatür incelemesine göre çalışmamız Hashimoto tiroiditi zemininde tiroid kanseri gelişen hastalarda kanser oluşumu üzerine selenyum, SOD ve katalaz gibi antioksidanlar ve oksidatif stresin rolünün değerlendirildiği ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz verilere göre Hashimoto tiroiditi zemininde papiller tiroid kanseri olan, sadece Hashimoto tiroiditi olan ve zemininde Hashimoto tiroiditi olmaksızın papiller tiroid kanseri gelişen hastalarımız arasında selenyum, SOD ve katalaz gibi antioksidanlar ve oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonunu gösteren TBARS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar Hashimoto tiroiditi zemininde tiroid kanseri gelişiminde selenyumun ve kronik inflamasyona bağlı oluşan reaktif oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stresin rolünün olmadığını göstermektedir ancak bu konuda daha kesin kanaatin oluşması için daha fazla hasta sayısının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanserleriyle, Hashimoto tiroiditi olanlara ve zemininde Hashimoto tiroiditi olmayan papiller tiroid kanserli hastalar arasında yaş ve cinsiyet özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
2. Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum selenyum düzeyi  $73.0\pm 3.83$  pg/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $65.0\pm 3.22$  pg/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $68.1\pm 4.62$  pg/ml olarak ölçüldü. Serum selenyum düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
3. Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum SOD düzeyi  $0.27\pm 0.01$  U/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $0.25\pm 0.02$  U/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $0.29\pm 0.01$  U/ml olarak ölçüldü. Serum SOD düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum katalaz düzeyi  $47.34\pm 6.64$  nmol/min/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $43.34\pm 5.13$  nmol/min/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $30.78\pm 4.73$  nmol/min/ml olarak ölçüldü. Serum katalaz düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Hashimoto tiroiditiyle birlikte olan papiller tiroid kanseri olgularında serum TBARS düzeyi  $8.2\pm 3.0$  nmol/ml, Hashimoto tiroiditi olgularında  $7.5\pm 0.86$  nmol/ml, papiller tiroid kanseri olan olgularda  $5.55\pm 1.01$  nmol/ml olarak ölçüldü. Serum TBARS düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## 7.KAYNAKLAR

1. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg*, 32:688–692, 2008
2. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg*, 70: 291-297, 1955
3. 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*, 19: 1167–1214, 2009
4. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones (Athens)*, 9: 109-117, 2010
5. Lü J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antioxid Redox Signal*, 7: 1715-1727, 2005
6. Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, et al. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 96: 696-703, 2004
7. Knekt P, Marniemi J, Teppo L, et al. Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *Am J Epidemiol*, 148:975-982, 1998
8. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, et al. A case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Elem Res*, 51: 23-30, 1996
9. Clark LC. The epidemiology of selenium and cancer. *Fed Proc*, 44: 2584-2589, 1985
10. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer*, 85:473-483, 2001
11. Janero D.R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*, 9:515–540, 1990

12. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 3: 331–333, 1993
13. Weetman AP. Thyroid disease. In: *The Autoimmune Disease*. Edited by Rose NR, Mackay IR. Elsevier, p.467-482, 2006
14. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4: 454-460, 2008
15. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*, 20: 715-725, 2010
16. Badenhop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 1131-1137, 1990
17. Champion BR, Page KR, Parish N, Rayner DC, Dawe K, Biswas-Hughes G, Cooke A, Geysen M, Roitt IM. Identification of a thyroxine-containing self-epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells. *J Exp Med*, 174:363-370, 1991
18. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*, 1: 97-103, 2002
19. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*, 57: 859-862, 1983
20. Hutchings PR, Verma S, Phillips JM, Harach SZ, Howlett S, Cooke A. Both CD4(+) T cells and CD8(+) T cells are required for iodine accelerated thyroiditis in NOD mice. *Cell Immunol*, 192:113–121, 1999
21. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43: 55-68, 1995
22. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*, 150: 605-618, 2004

23. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 966: 290-303, 2002
24. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3656-3661, 2004
25. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev*, 28: 492–520, 2007
26. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, Pariani N, Bartalena L. Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res*, 41: 436-442, 2009
27. Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, Rossi G, Martino E, Bogazzi F, Vitale M. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 4323-4330, 2000
28. Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, Seror O, Christidis C, Grimbert S, Trinchet JC, Beaugrand M. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J Autoimmun*, 14: 189–193, 2000
29. Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell*, 50: 819–820, 1987
30. Fournié GJ, Mas M, Cautain B, Savignac M, Subra JF, Pelletier L, Saoudi A, Lagrange D, Calise M, Druet P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun*, 16: 319-326, 2001
31. Langer P et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere*, 69: 118–127, 2007
32. Rocchi R, Rose NR, Caturegli P. Hashimoto thyroiditis. Y. Shoenfeld et al (eds.): *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Humana Press, Totowa, NJ. p.217-220, 2008

33. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*, 6: 24-37, 2006
34. Gjertsen MK, Bjorheim J, Saeterdal I, Myklebust J and Gaudernack G. Cytotoxic CD4+ and CD8+ T lymphocytes, generated by mutant p21-ras (12Val) peptide vaccination of a patient, recognize 12Val-dependent nested epitopes present within the vaccine peptide and kill autologous tumour cells carrying this mutation. *Int J Cancer*, 72: 784–790, 1997
35. McGinty A, Chang YW, Sorokin A, Bokemeyer D and Dunn MJ. Cyclooxygenase-2 expression inhibits trophic withdrawal apoptosis in neuregulin growth factor-differentiated PC12 cells. *J Biol Chem*, 275: 12095–12101, 2000
36. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*, 83: 493–501, 1995
37. Sawaoka H, Kawano S, Tsuji S, Tsujii M, Murata H and Hori M. Effects of NSAIDs on proliferation of gastric cancer cells in vitro: possible implication of cyclooxygenase-2 in cancer development. *J Clin Gastroenterol*, 27: S47–S52, 1998
38. Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S and Hori M. Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest*, 79: 1469–1477, 1999
39. Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. Genetic alterations in papillary thyroid carcinoma and hashimoto thyroiditis: An analysis of hOGG1 loss of heterozygosity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136: 240-242, 2010
40. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, Cirello V, Beck-Peccoz P, Borrello MG, Fugazzola L. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72: 702-708, 2010
41. Azizi G, Malchoff CD. Assured Autoimmune Thyroid Disease is a Risk Factor for Thyroid Cancer. *Endocr Pract*, 14: 1-21, 2010
42. Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, Ersoy PE, Ugras NS, Ersoy R, Cakir B. The association between thyroid carcinoma and hashimoto's thyroiditis: the

- ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid*, 20: 873-878, 2010
43. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid*, 20: 601-606, 2010
  44. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*, 186:1-85, 1990
  45. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*, 344:721-724, 1994
  46. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya, 1995
  47. Whanger, P.D. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr*, 91, 11–28, 2004
  48. Shiobara Y, Yoshida T, Suzuki K.T. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 152: 309–314, 1998
  49. Lu J, Jiang C, Kaeck M, Ganther H, Vadhanavikit S, Ip C, Thompson H. Dissociation of the genotoxic and growth inhibitory effects of selenium. *Biochem Pharmacol*, 50: 213–219, 1995
  50. Foster SJ, Kraus RJ, Ganther HE. The metabolism of selenomethionine, S-methylselenocysteine, their selenonium derivatives, and trimethylselenonium in the rat. *Arch Biochem Biophys*, 251: 77–86, 1986
  51. Meillet, E., Stratton, S., Prasad, C.D., Goulet, A.C., Kagey, J., Porterfield, B., Nelson, M.A. Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings. *J Cell Biochem*, 91: 443–458, 2004
  52. Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Suzuki T, Morino Y, Soda K. Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. *Biochemistry*, 20: 4492–4496, 1981
  53. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol*, 22; 3565–3576, 2002
  54. Duntas LH. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 0000–0000, 2010

55. Arthur JR. The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci*, 55: 1825–1835, 2000
56. Stawicki SP, Lyons M, Aloupis M, et al. Current evidence from phase III clinical trials of selenium supplementation in critically ill patients: why should we bother? *Mini Rev Med Chem*, 7: 693–699, 2007
57. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics*, 2: 265-273, 2008
58. St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid*, 15: 905–916, 2005
59. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*, 26: 944–984, 2005
60. Zagrodzki P, Przybylik-Mazurek E. Selenium and hormone interactions in female patients with Hashimoto disease and healthy subjects. *Endocr Res*, 35: 24-34, 2010
61. De Groot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: Basic and clinical aspects. *Metabolism*, 26: 665–718, 1977
62. Kimura T, Okajima F, Sho K, Kobayashi I, Kondo Y. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3,5- monophosphate, but by Ca<sup>2+</sup> signaling followed by phospholipase-A<sub>2</sub> activation and potentiated by an adenosine derivative. *Endocrinology*, 136: 116–123, 1995
63. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23: 815-827, 2009
64. Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, Deneuf JF, Many MC. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol*, 124:7-15, 1996
65. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron- Ruault MC, Arnaud J et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*, 148: 309–315, 2003
66. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B & Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid

- peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1687–1691, 2002
67. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*, 148: 389–393, 2003
68. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Puska P. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol*, 120: 342-349, 1984
69. Novotny L, Rauko P, Kombian SB, Edafiogho IO. Selenium as a chemoprotective anti-cancer agent: Reality or wishful thinking? *Neoplasma*, 57: 383-391, 2010
70. Letavayová L, Vlasakova D, Spallholz JE, Brozmanova J, Chovanec M. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mut Res*, 638:1–10, 2008
71. Björnstedt M, Fernandes AP. Selenium in the prevention of human cancers. *EPMA Journal*, 1: 389–395, 2010
72. Combs GF Jr, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacological Therapy*, 79: 179 – 192, 1998
73. van den Brandt PA, Zeegers MP, Bode P, Goldbohm RA. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12: 866-871, 2003
74. Fischer JL, Mihelc EM, Pollok KE, Smith ML. Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53-dependent DNA repair. *Mol Cancer Ther*, 6: 355–361, 2007
75. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczek S, Huzarska J, Gorski B, Lubinski J. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14: 1302 – 1306, 2005
76. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc*, 64: 527-542, 2005
77. Zhang L, Yu D, Hu M, Xiong S, Lang A, Ellis LM, and Pollock RE. Wild-type p53 suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial



- sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res*, 60: 3655–3661, 2000
78. Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, and Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science*, 265: 1582–1584, 1994
79. Jiang C Kim KH Wang Z Lu J. Methyl selenium-induced vascular endothelial apoptosis is executed by caspases and principally mediated by p38 MAPK pathway. *Nutr Cancer*, 49: 174 – 183, 2004
80. Yoon SO Kim MM Chung AS. Inhibitory effect of selenite on invasion of HT1080 tumor cells. *J Biol Chem*, 276: 20085 – 20092, 2001
81. Ip C, Lisk DJ. Modulation of phase I and phase II xenobiotic-metabolizing enzymes by selenium-enriched garlic in rats. *Nutr Cancer*, 28: 184 – 188, 1997
82. Zeng H. Selenite and selenomethionine promote HL-60 cell cycle progression, *J Nutr*, 132:674–679, 2002
83. Lu J. Apoptosis and angiogenesis in cancer prevention by selenium. *Adv Exp Med Biol*, 492:131–145, 2001
84. Ganther H.E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention. *Carcinogenesis*, 20: 1657–1666, 1999
85. Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P, Theodorsen L, Orjasaeter H. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect*, 103: 85-88, 1995
86. Smith C, Mark AD, Lieberman M, çeviri editörleri; İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A. *Temel Tıbbi Biyokimya*. Güneş Tıp Kitapevleri, s.439-449, 2007
87. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33: 110-118, 2002
88. McCord J.M, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*, 244: 6049–6055, 1969
89. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD

- (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 33: 337-349, 2002
90. Scibior D, Czeczot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw*, 60: 170-180, 2006
91. Chelikani P, Ramana T, Radhakristan T.M. Catalase: A repertoire of unusual features. *Indian J Biochem Biophys*, 20: 131-135, 2005
92. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya. Nobel kitapçevleri*, s.829-835, 2006
93. Ansari, K.A, Kaplan, E, Shoeman, D. Age Related Changes in Lipid Peroxidation and Protective Enzymes in The Central Nervous System. *Growth Dev Aging*, 53: 117-121, 1989
94. Jain SK, Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*, 937: 205-210, 1988
95. Akinci M, Kosova F, Cetin B, Sepici A, Altan N, Aslan S, Cetin A. Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta Cir Bras*, 23: 551-554, 2008
96. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*, 9: 515-540, 1990
97. Hunnisett A, Davies S, McLaren-Howard J, Gravett P, Finn M, Gueret-Wardle D. Lipoperoxides as an index of free radical activity in bone marrow transplant recipients. Preliminary observations. *Biol Trace Elem Res*, 47: 125-132, 1995
98. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*, 72:637S-46S, 2000
99. Robbins J, Merino MJ, Boice JD, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrineneoplasm. *Ann Intern Med*, 115:133-147, 1991
100. Taip P, Mould RF, Prysyazhnyuk AYe, Gristchenko VG, Obodovsky IA. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology*, 10: 54-65, 2003
101. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 6: 292-306, 2006

102. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, Talasz H, Moncayo H. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disor*, 25;8:2, 2008
103. Xing, M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 12: 245–262, 2005
104. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*, 63:1454-1457, 2003
105. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 5399-5404, 2003
106. Ron, E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*, 141: 259–277, 1995
107. Harach, H. R., Escalante, D. A., Day, E. S. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol*, 13:175–181, 2002
108. Gasbarri, A. et al. Detection and molecular characterisation of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. *Br J Cancer*, 91: 1096–1104, 2004
109. Haselkorn T, Stewart S L, Horn-Ross P. L. Why are thyroid cancer rates so high in southeast asian women living in the United States? The bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12: 144–150, 2003
110. Zaichick VY, Tsyb AF, Vtyurin BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst*, 120: 817–821, 1995
111. Kohrle J, Schmutzler C, Fedete E, et al. The role of selenium in human thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol*, 103:171, 1995

112. Zagrodzki P, Nicol F, Arthur JR, Słowiacek M. Selenoproteins in human thyroid tissues. *Biofactors*, 14: 223-227, 2001
113. Schlumberger MJ, Filetti S and Hay IA. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasm. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. eds. *Endocrinology*. 11th edition. Saunders Elsevier. Philadelphia, p. 411-442, 2008
114. Livolski VA, Mazzaferri EL, Schneider AB et al. Papillary carcinoma. In: De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology & Genetics. Tumours of endocrine organs*. IARC pres, Lyon, p. 57-66, 2004
115. Simoes MS, Noguchi SU, Mazzaferri EL. et al. Follicular carcinoma. In: De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology & Genetics. Tumours of endocrine organs*. IARC pres, Lyon, p. 67-72, 2004
116. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*, 132:658-665, 2009
117. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*, 70:1585-1590, 1992
118. Silverberg SG, Hutter RVP, Foote FW Jr. Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases, and causes of death. *Cancer*, 25:792-802, 1970
119. Mazzaferri EL & Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 49:418-428, 1994
120. Yanardag R, Orak H. Total selenium concentration in various waters of Turkey. *Environ Technol*, 22: 237-246, 2001
121. Aydin K, Kendirci M, Kurtoğlu S, Karaküçük EI, Kiriş A. Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15:1027-1031, 2002
122. Ott RA, McCall AR, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, Paloyan E The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg*, 53:442-445, 1987

123. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:3421-3424, 1995
124. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 8:197-202, 1998
125. Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, Yu JC, Liu HD, Kebebew E, Clark OH, Duh QY Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid*, 18:729-734, 2008
126. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:458-463, 1999
127. Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, Takano K. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med*, 46:547-550, 2007
128. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*, 126: 1070-1077, 1999
129. Crile G, Hazard JB. Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg Gynecol Obstet*, 115:101-103, 1962
130. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, et al, Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker of papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*, 107: 95-100, 1997
131. Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol*, 34:764-769, 2003
132. Bartsch H: DNA adducts in human carcinogenesis: Etiological relevance and structure-activity relationship. *Mut Res Rev Genet Toxicol*, 340:67-79, 1996
133. Sinha R, El-Bayoumy K. Apoptosis is a critical cellular event in cancer chemoprevention and chemotherapy by selenium compounds. *Curr Cancer Drug Targets*, 4:13-28, 2004

134. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózdź S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res*, 88: 25-30, 2002
135. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*, 357:539–545, 2001
136. Lonkar P, Dedon PC. Reactive species and DNA damage in chronic inflammation: Reconciling chemical mechanisms and biological fates. *Int J Cancer*. 2010 Dec 2
137. Koduru B, Tejaswini, Thakur A, Kamath SU, Shenoy KR, Kamath U, Reshma K. Indicators of oxidative stress in thyroid cancer. *Indian J Biochem Biophys*, 47:121-123, 2010
138. Mano T, Shinohara R, Iwase K, Kotake M, Hamada M, Uchimuro K, Hayakawa N, Hayashi R, Nakai A, Ishizuki Y, Nagasaka A. Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res*, 29:351-354, 1997
139. Erdamar H, Cimen B, Gülcemal H, Saraymen R, Yerer B, Demirci H. Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma. *Clin Biochem*, 43:650-654, 2010