



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

TİROİD OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARIN TOTAL
TİROİDEKTOMİ SONRASINDA OTOANTİKOR DÜZEYİ DEĞİŞİMİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semiha YAŞAR TÜRK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

TİROİD OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARIN TOTAL
TİROİDEKTOMİ SONRASINDA OTOANTİKOR DÜZEYİ DEĞİŞİMİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semiha YAŞAR TÜRK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdinç Ertürk

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET	viii
GİRİŞ	1
1. Tiroid Bezi ve Otoimmünite	1
2. Tiroid Kanseri.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM	10
BULGULAR.....	12
TARTIŞMA	29
Sonuçlar.....	40
KAYNAKLAR.....	43
TEŞEKKÜR.....	49
ÖZGEÇMİŞ	50

KISALTMALAR

- Anti-Tg:** Anti-tiroglobulin antikor
Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikor
ATA: American Thyroid Association
BT: Bilgisayarlı tomografi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DTK: Diferansiye tiroid karsinomu
LT4: Levotiroksin
PTK: Papiller tiroid kanseri
RAI: Radyoiod ablasyonu
sT3: Serbest triiyodotironin
sT4: Serbest tetraiyodotironin
T3: Triiyodotironin
T4: Tetraiyodotironin
TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFT: Tiroid fonksiyon testleri
Tg: Tiroglobulin
TiİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TPO: Tiroid peroksidaz enzimi
TRAb: TSH reseptör antikor
TSH: Tiroid stimulan hormon
TSH-R: Tiroid stimulan hormon reseptörü
Ttx: Total tiroidektomi
Tx: Tiroidektomi
TVT: I-131 ile tüm vücut taraması
US: Ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid nodüllü hastaya tanısal yaklaşım algoritması

Şekil 2: Tiroid otoantikör pozitifliklerinin birliktelik oranları (a: anti-Tg, b: anti-TPO, c: TRAb)

Şekil 3: Lokal nüks gelişen hastalarda anti-Tg (IU/ml) seyri

Şekil 4: Anti-Tg negatifleşme yüzdelerini içeren survival plot grafiği

Şekil 5: Ekstratiroidal yayılımı olan (n=12) ve olmayan (n=73) hastalarda anti-Tg serum yarılanma aylarının survival plot grafiği

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid malignitesi açısından riskli özellikler

Tablo 2: Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterine göre bening ve malignite düşündürücü özellikleri

Tablo 3: US özelliklerine göre nodüllerde malignite riski tanımlaması

Tablo 4: Sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri

Tablo 5: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 6: Preoperatif laboratuvar parametreleri değerleri

Tablo 7: Cinsiyet gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 8: Tümör özelliklerine ait bilgiler

Tablo 9: Cinsiyete göre nüks oranlarının karşılaştırılması

Tablo 10: Preop anti-Tg seviyelerinin (IU/ml) nüks durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo 11: Nüks gelişen hastalara ait bilgiler

Tablo 12: Hastaların farklı özelliklerine göre anti-Tg negatifleşme oranlarının karşılaştırılması

Tablo 13: Anti-Tg negatifleşen ve negatifleşmeyen gruplar arasında preoperatif anti-Tg seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Anti-Tg negatifleşen hastaların preoperatif anti-Tg seviyelerine (IU/mL) göre negatifleşme aylarının karşılaştırılması

Tablo 15: Hastaların farklı özelliklerine göre erken negatifleşme ve erken negatifleşmeme oranlarının karşılaştırılması

Tablo 16: Hastaların farklı özelliklerine göre anti-Tg seviyelerinin erken ve geç yarılanma oranlarının karşılaştırılması

Tablo 17: Tümör boyutlarına göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Tablo 18: Ekstratiroidal yayılıma göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Tablo 19: Lenf nodu metastazı varlığına göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Tablo 20: Radyoiyot ablasyon gruplarına göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

ÖZET

Diferansiye tiroid kanserli hastaların en önemli izlem parametresi olan serum tiroglobulin düzeyinin güvenilirliği, anti-Tg pozitifliği olan hastalarda azalmaktadır. Total tiroidektomi sonrası anti-Tg seviyesinin azalarak negatifleşmesi beklenir. Çalışmamızda diferansiye tiroid kanserli hastaların postoperatif anti-Tg seviyesindeki azalmayı etkileyen faktörleri retrospektif olarak araştırdık.

Çalışmamıza Ocak 2012-Ocak 2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran, tiroidektomi uygulanan, tiroid otoantikörlerinden en az biri pozitif olan 93 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, klinik, laboratuvar değerleri ve tedavi rejimleri incelendi. Hastaların %93,5'i (n=87) kadın, yaş ortalaması 48,2±13,8 yıldı.

Hastaların izlemleri süresince anti-Tg pozitifliğinin negatifleşme oranı %56,8 ve negatifleşme medyan zamanı 17 ay bulundu. Negatifleşmeyi olumsuz etkileyen en önemli iki faktörün preoperatif anti-Tg seviyesi ($p<0,001$) ve lenf bezi metastazı varlığı olduğu saptandı ($p=0,05$). Operasyon sonrası hastaların çoğunda anti-Tg seviyelerinin hızla azaldığı, medyan 5 ay içerisinde yarılandığı saptandı. Anti-Tg seviyesinin yarılanma zamanını olumsuz etkileyen en önemli faktörün tümörün ekstratiroidal yayılım özelliği olduğu görüldü ($p=0,002$). Nüks gelişen 5 (%5,6) hastanın çoğunda antikor seviyelerinin azalmadığı, bazılarında belirgin şekilde arttığı saptandı. Subtotal tiroidektomi sonrası tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda antikor seviyesinin yüksek kaldığı ve bir hastamızda nüks gelişmesine rağmen antikor seviyesinin azalarak negatifleştiği görüldü.

Sonuç olarak, anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanserli olgularda postoperatif antikor seviyesinin azalmaması tümör nüksüne işaret edebilir. Postoperatif anti-Tg seviyelerini etkileyen faktörler konusunda fikir birliğine varılamasa da total tiroidektominin ilk operasyon olarak yapılmaması,

preoperatif anti-Tg seviyesinin yüksekliği, ekstratiroidal yayılım veya lenf bezi metastazının varlığı anti-Tg seviyesinin azalmasını etkileyebilmektedir. Antikor seviyesi azalan hastalarda nadir de olsa nüks görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, tiroglobulin, anti-tiroglobulin antikoru, ekstratiroidal yayılım, tiroidektomi

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Changes in Autoantibody Levels After Total Thyroidectomy in Patients with Positive Thyroid Autoantibodies

The reliability of serum thyroglobulin levels, which is the most important follow-up parameter for the patients with differentiated thyroid cancer, decreases in patients with anti-Tg positivity. After total thyroidectomy, the anti-Tg level is expected to decrease and become negative. In our study, we conducted a retrospective investigation to identify the factors influencing the decrease in postoperative anti-Tg levels in patients with differentiated thyroid cancer.

Our study included 93 patients who underwent thyroidectomy and had at least one positive thyroid autoantibody, presenting to the outpatient clinic of the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Division of Internal Medicine, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, between January 2012 and January 2023. The demographic characteristics, clinical and laboratory values, and treatment regimens of the patients were examined. In our study, 93.5% (n=87) of the patients were female, and the mean age was 48.2 ± 13.8 years.

During the follow-up period, the rate of anti-Tg positivity becoming negative was 56.8%, with a median time of 17 months for the transition to negative. Preoperative anti-Tg level ($p < 0.001$) and the presence of lymph node metastasis ($p = 0.05$) were found to be the two most important factors negatively affecting negativization. It was found that anti-Tg levels decreased rapidly in most of the patients after the operation and were halved within a median of 5 months. It was observed that the most important factor negatively affecting the half-life of the anti-Tg level was the extrathyroidal spread of the tumor ($p = 0.002$). The majority of the 5 (5.6%) patients who developed a recurrence were found to have no decrease in antibody levels, and in some of

them, it was observed to increase significantly. Additionally, it was observed that the antibody level remained high in the patients who underwent completion thyroidectomy after subtotal thyroidectomy operation. Furthermore, despite the recurrence in one of our patients, the antibody level decreased and became negative.

In conclusion, the absence of a decrease in postoperative antibody levels in patients with anti-Tg positive differentiated thyroid cancer may indicate tumor recurrence. Although there is no consensus on the factors affecting postoperative anti-Tg levels, not performing total thyroidectomy as the first operation, high preoperative anti-Tg levels, and the presence of extrathyroidal spread or lymph node metastasis may affect the decrease in anti-Tg levels. It should be kept in mind that, although rare, recurrence can be seen in patients with decreased antibody levels.

Key words: Differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, anti-thyroglobulin antibody, extrathyroidal spread, thyroidectomy

GİRİŞ

1. Tiroid Bezi ve Otoimmünite

Otoimmün fizyopatolojili hastalıklar tiroid bezinde sıklıkla disfonksiyona sebep olabilmektedir. En sık karşılaşılan otoimmün hastalık olan Hashimoto hastalığının etiyolojisinde tiroid peroksidaz enzimine (TPO) veya tiroglobuline (Tg) karşı oluşan antikolar rol oynamaktadır (1). Bu otoantikolar kronik süreç içerisinde tiroid bezinde oluşturduğu inflamasyonla hipotiroidiye sebep olmakta ve “otoimmün kronik lenfositik tiroidit” adı da verilen Hashimoto hastalığı gelişmektedir (2). Genel popülasyonda anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) görülme sıklığı %8-27, anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg) görülme sıklığı %5-20 olarak bildirilmektedir. Hashimoto hastalığında anti-TPO görülme sıklığı ise yaklaşık %90 oranındadır (3).

Tiroid peroksidaz (TPO), tiroid bezinde bulunan ve tiroid hormonu sentezi aşamalarında iyodun oksidasyonunu sağlayan enzimdir. Tiroglobulin (Tg) ise sentezlenen tiroid hormonlarının tiroid bezi içerisinde kolloid halinde depolanmasını sağlayan proteindir (4). Bunların hangi uyararla antijenik özellik kazandığı bilinmemektedir. Oluşturdukları antijenik özelliğe karşı sentezlenen antikolar, tiroid bezi dokusu ile reaksiyona girerek otoimmün bir inflamasyon başlatırlar. Günümüzde anti-TPO ve anti-Tg varlığı hipotiroidi tanılı hastaların etiyolojik tanısı için kullanılan önemli laboratuvar parametreleridir (3).

Tiroid bezi ile reaksiyon oluşturarak tiroid bezinde destrüktif etki gösteren antikolar olduğu gibi tiroid bezini uyararak hiperfonksiyonuna sebep olan antikolar da mevcuttur. Graves hastalığında, tiroid bezindeki tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerine karşı oluşan tiroid reseptör antikoları (TRAb), tiroid bezinin uyarılmasına ve kontrolsüz hiperfonksiyonu ile hipertiroidi kliniğine yol açabilmektedir (5). Günümüz laboratuvar imkanlarıyla anti-TPO ve anti-Tg seviyeleri tespit edilebildiği gibi TRAb seviyeleri de tespit edilebilmektedir. TRAb, tirotoksikozlu hastaların etiyolojik tanısında

kullanılmaktadır ve Graves tanılı hastaların %80-95 kadarında görülmektedir (6).

Serum tiroid antikoru seviyelerinin ölçümü, tiroid bezinin otoimmün hastalıklarının tanısında kullanıldığı gibi vücutta antijenik uyarı oluşturabilecek tiroid dokusu bulunup bulunmadığını gösterebilmesi yönü ile de kullanılabilir (7). Özellikle diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastaların izleminde kanser rekürrensini tespit edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Operasyon sonrası tiroid dokusu varlığının ve tiroid kanser rekürrensini en önemli göstergesi serum tiroglobulin seviyesidir. Anti-Tg varlığında serum tiroglobulin ölçümünün hassasiyeti azalır ve bu hastalarda serum anti-Tg seviyesinin izlemi kıymetli hale gelir (8). Anti-Tg izlemi rekürrens göstergesi olarak kullanılabilir olsa da sensitivitesi ve spesifitesi çok yüksek değildir. Remisyonda olan veya rekürrens gösteren diferansiye tiroid kanserli hastalarda anti-Tg seviye değişikliklerinin farklı olabildiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (9). Çalışmamızda hastaların hangi özelliklerinin anti-Tg ölçümünün sensitivitesi ve spesifitesi üzerinde olumsuz etki yaptığını araştırmayı amaçladık.

2. Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri sıklıkla tiroid bezinin folliküler hücrelerinden gelişir. Tiroidin follikül epitelinden papiller, folliküler ve anaplastik kanser gelişebilirken, daha nadir olmakla birlikte follikül hücresi haricindeki hücrelerden medüller tiroid kanseri, primer tiroid lenfoması gelişebilir veya diğer organ tümörlerinin tiroide metastazları görülebilir (10).

Tiroid kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini papiller tiroid kanseri (PTK), %10-15'ini folliküler tiroid kanseri, %3-5'ini ise az diferansiye tiroid kanseri oluşturur. Histolojik özellikleri farklı olsa da klinik davranışları ve tedavi yaklaşımları çok benzer olduğu için tiroid papiller kanseri ve tiroid folliküler kanserlerine ortak olarak diferansiye tiroid kanseri adı verilmektedir (11). Diferansiye tiroid kanserleri en sık 30-70 yaşlarda olmak üzere her yaşta görülebilir. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre yaklaşık 4 kat daha sıktır (1).

Türkiye’de kadın cinsiyette meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta karşılaşılan kanserdir. Türkiye’de 2020 yılı içinde 13682 tiroid kanserli vakanın 11034’ü (%80,4) kadın ve 2648’i (%19,4) erkek olarak bulunmuştur (12).

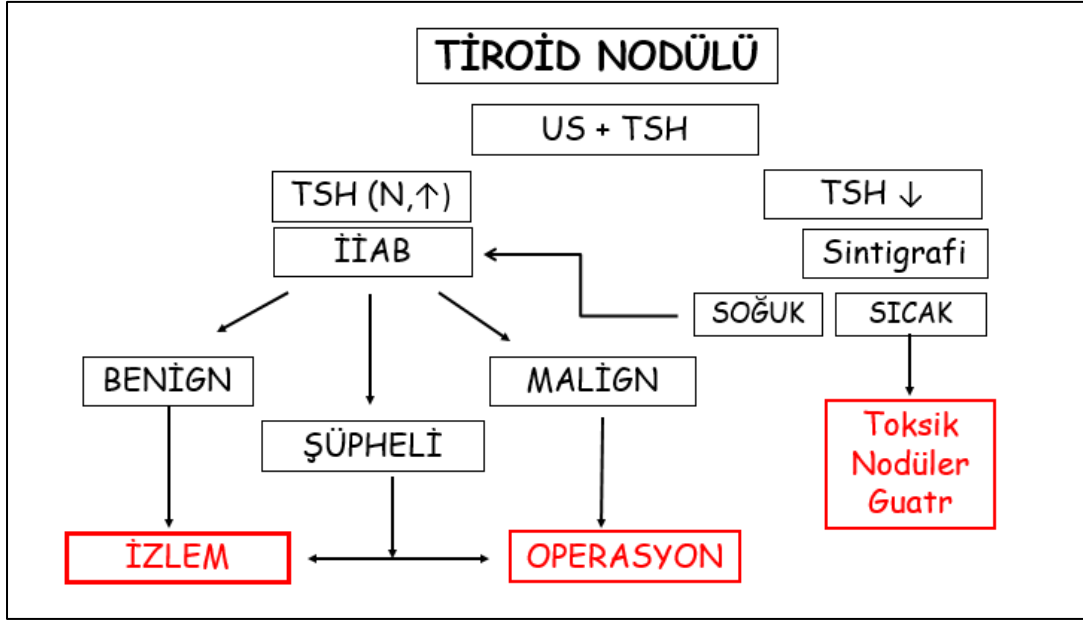
Tiroid kanseri tanısı alan hastaların başvuru şikayeti hemen her zaman tiroidde palpe edilen veya boyun ultrasonografi (US) ile saptanan bir nodüldür. Tiroid nodülleri çok sıklıkla benign olsa da yaklaşık %5 oranında maligndirler (13). Büyük çoğunluğunun benign karakterde olması nedeniyle tüm nodüller cerrahiye yönlendirilmemeli ancak malign karakterde olanlar olabileceği de unutulmamalı ve malign olma olasılığı yüksek olanlar gecikmeden operasyona yönlendirilmelidir (14). Anamnez ve fizik muayene bulgularının nodülün benign ve malign ayırıcı tanısındaki hassasiyeti yüksek değildir (15). Yapılan çalışmalar genç ve ileri yaş (<20, >60 yaş), erkek cinsiyet, baş-boyun bölgesine radyasyon uygulanma öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü olmasının nodüllü hastalarda malignite olasılığını artırdığını göstermiştir (Tablo 1). Bu özellikler yüksek risk faktörü olarak çalışmalarda saptanmış olsa da spesifitesi yüksek parametreler değildir (16).

Tablo 1: Tiroid Malignitesi Açısından Riskli Özellikler (16)

Özellikler
Erken veya ileri yaş (<20, >60 yaş)
Erkek cinsiyet
Çocukluk çağında tüm vücut ışınlama
Çocukluk çağında baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon
Ailede tiroid kanseri öyküsü
Birinci derece akrabaların birinde tiroid kanser sendromu hikayesi (örn; Cowden Sendromu, familyal polipozis, Gardner Sendromu, Carney kompleksi, multipl endokrin neoplazi (MEN), Werner sendromu)
Nodülde hızlı büyüme ve bası semptomu varlığı (ses kısıklığı, dispne, yutma güçlüğü, öksürük)
Sert ve çevre dokulara fikse nodül
Servikal lateral lenfadenopati (LAP) varlığı

Tiroid nodüllü hastalarda nodülün malign veya benign ayırıcı tanısında kullanılabilir, hassasiyeti yüksek laboratuvar yöntemi bulunmamıştır (14). Tümör belirteçleri olarak adlandırılan serum tiroglobulin veya kalsitonin seviyelerinin ölçümü tiroid kanseri tanısı ile izlenen hastaların takibinde kullanılan ancak nodüllü hastanın ayırıcı tanısında hassasiyeti çok düşük olan parametrelerdir (17). Tiroiditler, tirotoksikoz hatta tiroid bezinin palpasyonu bile serum tiroglobulin seviyesini yükseltebilirken, diferansiye tiroid kanserli hastaların çoğunda serum tiroglobulin seviyesi çok yüksek bulunmaz (18). Bu nedenle uluslararası rehberler tiroid nodüllü hastanın ayırıcı tanısı için kullanılmalarını önermemektedir (16).

Nodüllü hastanın tanı algoritmasında biyokimyasal tetkik olarak sadece serum TSH ölçümünün yeri mevcuttur, hastanın anamnez ve fizik muayenesinden sonra yapılması önerilir. Serum TSH ölçümünün malign/benign ayırıcı tanısı algoritmasındaki rolü nodülün toksik olma ihtimalinin saptanmasıdır (Şekil 1) (19). Serum TSH seviyesinin baskılı bulunması durumunda tiroid sintigrafisi çekilmeli, sintigrafide nodülün aktivasyonunun artmış olduğu (sıcak nodül) saptanırsa nodülün benign olduğuna karar verilmelidir (20). Soğuk veya ılık olarak adlandırılan sintigrafide aktivitesi artmamış, tiroid parankimi ile benzer veya az tutulumu olan nodüllerin malign veya benign olduğu konusunda hassas bir bilgi vermez (21).



Şekil 1: Tiroid nodüllü hastaya tanısal yaklaşım algoritması (1)

Nodüllü hastaların %5'inden azında toksik nodül saptanır. Serum TSH seviyesi baskılı olmayanlar veya sintigrafide sıcak nodül saptanmayanlar ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ile nodülün ultrasonografik özelliklerine göre yüksek hassasiyette benign veya malign olduğuna karar verilebildiği gösterilmiştir (Tablo 2) (14).

Tablo 2: Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterine göre benign ve malignite düşündürücü özellikleri (1)

Malign özellikler	Benign özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyonu
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongiform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülarite
Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyon	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
Patolojik servikal lenf bezi varlığı	Reaktif özellikli servikal lenf bezi varlığı
Ekstratiroidal yayılım	

2015 Amerikan Tiroid Derneği (ATA) Tiroid Nodül ve Tiroid Kanseri Kılavuzunda nodüllerin sonografik özelliklerine göre malignite riski ve ince iğne aspirasyon biyopsi yapılması önerilen nodül boyuları belirtilmiştir (Tablo 3). Bu kılavuzdan önceki yıllarda çok daha yüksek oranda hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) önerilirken kılavuzdan sonra öneriler doğrultusunda biyopsi yapılması önerilen hasta oranı azalmıştır (16).

Tablo 3: US Özelliklerine Göre Nodüllerde Malignite Riski Tanımlaması (16)

Risk kategorisi	US özellikleri	Malignite riski (%)	TİİAB endikasyonu için nodül boyutu
Bening	Saf tiroid kistleri	%0	Yok
Çok düşük	Süngeimsi nodüller Şüpheli özellikleri olmayan kısmi kistik nodüller	<%3	≥ 2 cm
Düşük	Hiperekoik, solid, düzenli sınırları olan nodüller İzoekoik, solid, düzenli sınırları olan nodüller Ekzantrik solid alanı olan kısmi kistik nodüller	%5-10	≥ 1,5 cm
Orta risk	Hipoekoik, solid, düzenli sınırları olan nodüller	%10-20	≥1 cm
Yüksek risk	Mikrokalsifikasyon Düzensiz kenar, hipokojenite, Yükseklik>genişlik şekli olan nodül Kesintili periferik kalsifikasyon Ekstratiroidal yayılım Boyunda şüpheli lenf nodu varlığı	%70-90	≥1 cm

Ultrasonografi ile benign olduğuna karar verilemeyen hastalara TİİAB yapılması önerilir. TİİAB poliklinik koşullarında uygulanabilen sitolojik bir tetkiktir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ile sensitivitesi ve spesifitesi %90'ların üzerinde olan hassasiyeti oldukça yüksek bir tanı yöntemidir (22). Birden çok nodüllü hastalarda şüpheli nodülden ve ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılması önerilir. Biyopsi yapan kişinin tecrübeli olmasının yanında sitopatoloğun da tecrübeli olması gerekir. Bu şartlarda bile alınan materyalin değerlendirme için yetersiz olması ihtimali çok düşük değildir (23). Ayrıca

Bethesda sınıflandırmasında tam olarak benign veya malign olarak değerlendirilemeyecek ara tanılar mevcuttur (Tablo 4). Bu durumlarda hastanın klinik özelliklerine göre hastanın tedavisine karar verilir (24).

Tablo 4: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (1)

Sitolojik tanı	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Tanısal değil	1-4	TİİAB tekrarı
Bening	0-3	Klinik ve US takip
Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	5-15	TİİAB tekrarı, moleküler test veya tanısal lobektomi
Foliküler, hürtle hücreli neoplazi veya şüphesi	15-30	Moleküler test veya tanısal lobektomi
Malignite açısından şüpheli	60-75	Lobektomi veya TTx
Malign	97-99	Lobektomi veya TTx

Nodüllü bir hastada tiroid kanseri olasılığı yüksek bulunursa operasyon önerilmelidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde en etkin tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Tümöral dokunun rezeksiyonu yanında sıklıkla var olan bölgesel lenf nodu metastazlarının da rezeksiyonu hastanın sağ kalımını artırmadaki en etkin yoldur (25). Diferansiye tiroid kanserleri malignite potansiyeli düşük 20 yıllık sağ kalımları %90 ve üzerinde olan kanserlerdir. Cerrahi ile küratif sonuç alınamayan hastalarda kemoterapi ve radyoterapi bir seçenek olsa da etkinlikleri istenilen düzeyde yüksek değildir (26).

TİİAB sonrası tiroid kanseri riski nedeni ile operasyon önerilen kişilerde sadece tiroid nodülünün değil, tüm tiroid dokusunun rezeksiyonu önerilir (27). Yapılan araştırmalar tiroid dokusunun total rezeksiyonu yapıldığında rekürrens olasılığının belirgin olarak azaldığını göstermiştir. Eğer subtotal tiroidektomi veya hemitiroidektomi gibi total tiroidektomi yapılmamış hastalar operasyon sonrası tiroid kanseri tanısı alırlarsa vakit geçirmeden tamamlayıcı tiroidektomi operasyonuna yönlendirilmeleri gerekir (28). Total tiroidektominin komplikasyon riski biraz yüksek olan bir cerrahi tipi olması ve

total tiroidektomi yapılamadığında tamamlayıcı tiroidektomi yapılması gerekebileceği için hastalar total tiroidektomi tecrübesi olan cerrahlar tarafında opere edilmelidir (25). Ek olarak total tiroidektomi sonrasında kalabilecek tiroid dokusunu ablate etmek için ablatif dozda radyoaktif iyot tedavisi de sıklıkla önerilmektedir (29).

Diferansiye tiroid kanserli hastanın uzun dönem izlemindeki en temel izlem parametreleri serum TSH, tiroglobulin seviyeleri, boyun ultrasonografisi ve I-131 ile tüm vücut taramadır (18). Serum TSH seviyesi, levotiroksin replasmanının yeterli olup olmaması ve TSH baskılama tedavisinin hedef değeri açısından izlenir (30). Boyun ultrasonografisi ile tiroid kanserlerinin en sık metastaz yaptığı boyun bölgesindeki şüpheli lenfadenomegaliler araştırılır (11). I-131 ile tüm vücut taramasında iyot tutulumu yapan tek doku olan tiroid dokusunun tekrar gelişip gelişmediği araştırılır (21).

Serum tiroglobulin ölçümü diferansiye tiroid kanserli hastaların izleminde rekürrens göstermesi bakımından en hassas izlem parametresidir (31). Tiroglobulin sadece tiroid dokusunda sentez edilebilen ve kolloid içerisinde tiroid hormonlarının depolanmasını sağlayan polipeptid yapıda hormondur. Esas olarak tiroid dokusu içerisinde bulunmakla birlikte çok az miktarda serumda da bulunur (7). Tiroid bezi total ablate edilmiş tiroid kanserli hastalarda ise tiroglobulin sentezi edecek tiroid dokusu kalmadığı için serum seviyesinin ölçülemeyecek düzeyde olması beklenir (32). Diferansiye tiroid kanserli hastanın izleminde serum tiroglobulin seviyesinin giderek artıyor olması kanser rekürrensini göstermesi açısından oldukça hassas bir göstergedir (33).

Anti-Tg varlığında serum tiroglobulin ölçümü tümör rezidü veya rekürrensini göstermesi bakımından çok güvenli kabul edilemez. Bu nedenle serum tiroglobulin seviyesini yorumlarken anti-Tg pozitifliği olup olmadığını bilmek ve ona göre değerlendirmek önemlidir (34). Antikor negatif hastalarda serum tiroglobulin seviyesinin çok düşük bulunması hastalığın kontrol altında olduğunu gösterir iken, anti-Tg pozitif hastalarda rekürrens olmasına rağmen yanıltıcı olarak serum tiroglobulin düzeyi düşük bulunabilir (1).

Buna karşın anti-Tg pozitif hastaların operasyon sonrasında, rezidü tiroid dokusu bırakılmadığı durumlarda anti-Tg oluşmasına sebep olabilecek antijenik uyarı kalmaz. Hastalarda operasyon sonrasındaki aylar içerisinde sıklıkla serum anti-Tg seviyesinin azaldığı ve yıllar içerisinde negatifleştiği gözlenir (35). Operasyon sonrası anti-Tg seviyesinde azalma olmaması, stabil seyretmesi veya artış olması, operasyon sonrası azalan serum Tg düzeyinin tekrar ölçülebilir hale gelmesi rezidü tümör dokusu veya nüks göstergesi olabilir (36).

Yapılan araştırmalar anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanserli hastaların operasyon sonrası serum anti-Tg seviyesinin hızla azalmasının hastalık remisyonu göstergesi olarak kıymetli olduğunu göstermiştir (37). Rehberler operasyon öncesi anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanseri tanılı hastaların izleminde anti-Tg seviyesinin izlemini önermektedir (16). Anti-Tg negatifleşmemesine rağmen rekürrens görülmeyen hasta oranı çok da az değildir. Çalışmamızda hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerinin anti-Tg'nin serum yarılanma hızında, en dip seviyeye inme zamanında, negatifleşmesinde ve negatifleşme hızında rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz diferansiye tiroid kanserli hastalar arasında rekürrens saptanan hastalardaki serum anti-Tg seviyelerini ayrıca değerlendirip remisyondaki hastalar ile olan farklılıkları tespit etmeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 11 Mayıs 2022 tarihli ve 2022-10/36 karar nolu etik kurul onayı sonrası çalışmaya başlandı.

Çalışmamız retrospektif kohort çalışmasıdır. Ocak 2012- Ocak 2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran, tiroidektomi uygulanan ve tiroid otoantikörlerinden en az biri pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, komorbidite varlığı, başvuru şikayetleri, tümörün patolojik özellikleri, operasyon öncesi hormon ve biyokimyasal değerleri, radyoyot ablasyon tedavisi alıp almama durumu, takip süresi, nüks, uzak metastaz durumu incelendi ve anti-Tg pozitif olan hastalarda bu faktörlerin antikor düzeylerinin seyrini nasıl etkilediği saptanmaya çalışıldı.

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında anti-Tg ve anti-TPO kantitatif değerleri 10 yıldır değişmeksizin ARCHITECT cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik assay (CMIA) yöntemi ile tespit edilen antikor seviyeleri kullanıldı. Anti-TPO için 0-5,61 U/mL, anti-Tg için 0-4,11 U/mL, TRAb için 0-1,5 IU/L normal referans aralıkları olarak kabul edildi.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 18 yaşından büyük olmak
- Tiroidektomi operasyonu geçirmiş olmak
- Tiroidektomi öncesinde en az bir tiroit otoantikoru pozitif olmak
- Tiroidektomi sonrası takiplerde en az 2 kez anti-Tg değeri ölçülmüş olmak

Araştırmanın dışlama kriterleri şu şekildedir:

- 18 yaş altı hastalar
- Tiroidektomi sonrası takiplerde yetersizlik

Multinodüler guatr, Graves, diferansiye tiroid karsinomları dışı kanserler nedeniyle tiroidektomi yapılan hastaların takibinde rutin olarak anti-Tg takibi yapılmamaktadır. Bu nedenlerle opere edilen hastalarda veri eksikliği nedeni çalışmaya dahil edilmemiştir.

3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD ya da Median (Min-Max) olarak sunuldu. Çalışmanın verileri normallik varsayımları (Kolmogorov-Smirnov) açısından incelendiğinde, ikili grup karşılaştırmalarında parametrik testlerden Independent t testi, nonparametrik testlerden Mann whitney U test, kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square test ya da Fisher’s Exact test kullanıldı. Son olarak ise çeşitli klinik faktörler Meier yöntemi karşılaştırılmasında Kaplan ile karşılaştırıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza; 22-84 yaşları arasında, 6'sı erkek, 87'si kadın toplam 93 diferansiye tiroid kanseri hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $48,2 \pm 13,8$ yıl ve %58,1'i (n=54) 45 yaş altında, %41,9'u (n=39) 45 yaş ve üstündeydi.

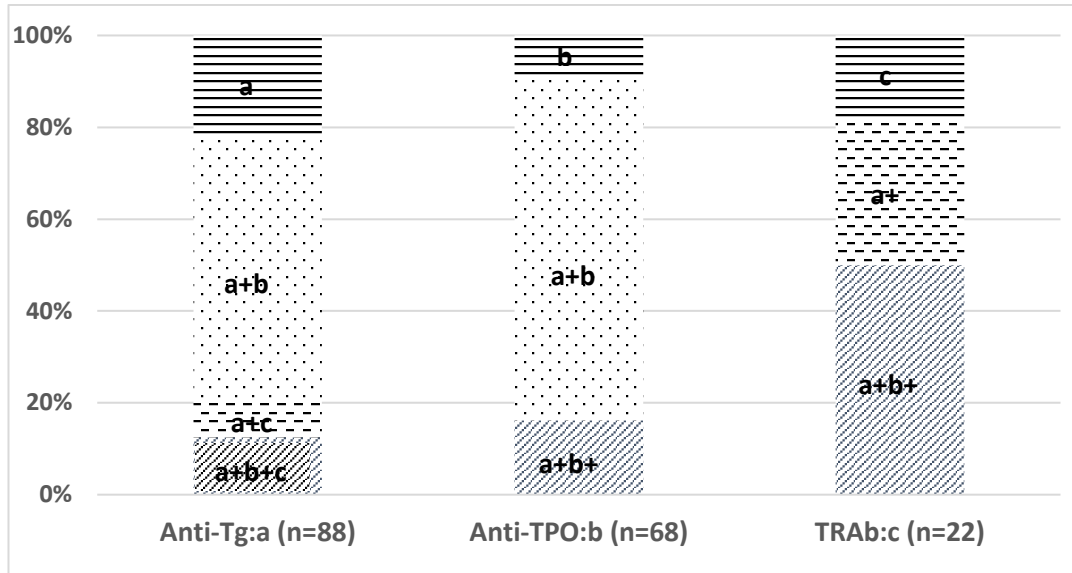
Hastaların opere olmadan önce hastaneye başvuru yakınmaları incelendiğinde; en sık başvuru yakınmasının boyunda şişlik (n=90) olduğu saptandı. Bası semptomu olarak en sık yutma güçlüğü (n=29) ile karşılaşıldı. Yutma güçlüğü olan hastaların ortalama nodül longitudinal çapı 23,9 mm bulundu. Hastaların eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde 25 hastada obezite (%26,8), 20 hastada Hashimoto hastalığı (%21,5) ve 18 hastada hipertansiyon (%19,4) saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların klinik özellikleri

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	87 (%93,5)
Erkek	6 (%6,5)
Yaş (yıl)	
Kadın	$48,22 \pm 13,90$
Erkek	$48,00 \pm 12,32$
Başvuru şikayetleri	
Boyunda şişlik	90 (%96,8)
Yutma güçlüğü	29 (%31,2)
Nefes darlığı	16 (%17,2)
Halsizlik	5 (%5,4)
Kilo kaybı	1 (%1,1)
Komorbiditeler	
Tiroid bezi ile ilişkili olanlar	
Hashimoto	20 (%21,5)
	12 (%12,9)

Toksik MNG	3 (%3,2)
Graves	
Diğer hastalıklar	25 (%26,9)
Obezite	18 (%19,4)
Hipertansiyon	9 (%9,6)
Diğer maligniteler (meme, endometrium, over)	7 (%7,5)
Tip II DM	6 (%6,5)
Hiperlipidemi	3 (%3,2)
Aterosklerotik kalp hastalığı	2 (%2,2)
Tip I DM	

Çalışmamızdaki 93 hastanın 88'inde (%94,6) anti-Tg pozitif, 68'inde (%73,1) anti-TPO pozitif ve 22'sinde (%23,6) TRAb pozitif saptandı. Anti-Tg, anti-TPO ve TRAb olmak üzere tiroid otoantikörlerinin hepsi pozitif olan hasta sayısı 11, anti-Tg ve anti-TPO pozitif olan hasta sayısı 51, anti-Tg ve TRAb pozitif olan hasta sayısı 7 bulundu. On dokuz hastada sadece anti-Tg pozitifliği, 6 hastada sadece anti-TPO ve 4 hastada sadece TRAb pozitifliği vardı. Otoantikörlerin pozitifliklerinin birliktelik oranları Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2: Tiroid otoantikör pozitifliklerinin birliktelik oranları (a: anti-Tg, b: anti-TPO, c: TRAb)

Hastaların serum TSH seviyesi ortalaması $1,83\pm 1,57$ mU/L, sT4 ortalaması $1,05\pm 0,21$ ng/dL, sT3 ortalaması $2,8\pm 0,43$ ng/L, tiroglobulin ortalaması $102,6\pm 353,4$ µg/L, anti-Tg ortalamaları $182,8\pm 256,3$ IU/ml saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Preoperatif laboratuvar parametreleri değerleri

Laboratuvar Parametreleri	Mean±SD
TSH (mU/L)	1,83±1,57
sT4 (ng/dL)	1,05±0,21
sT3 (ng/L)	2,8±0,43
Anti-TPO (IU/ml)	254,88±344,13
Anti-Tg (IU/ml)	182,86±256,38
TRAb (IU/L)	3,08±8,04
Triglobulin (µg/L)	102,6±353,43
Kalsitonin (ng/L)	2,48±1,62

Hastaların cinsiyet gruplarına göre çeşitli klinik değişkenleri karşılaştırıldı (Tablo 7). Hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 90'ında (%96,7) papiller tiroid kanseri ve 3'ünde (%3,3) folliküler tiroid kanseri mevcuttu. Radyoiodot ablasyonu tedavisi uygulanan 50 (%53,7) hasta mevcuttu. Hastaların 81'ine (%87,1) total tiroidektomi, 5'ine (%5,4) hemitiroidektomi ve 7'sine (%7,5) totale yakın tiroidektomi operasyonu uygulanmıştı. Kadın ve erkek hastalar arasında yaş, tümör boyutu, kanser türü, radyoiodot ablasyonu tedavisi uygulanıp uygulanmaması ve tiroidektomi prosedürü değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 7: Cinsiyet gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=93)	Erkek (n=6)	Kadın (n=87)	p
Yaş (yıl), Mean±SD	48,2±13,7	48,0±12,3	48,2±13,9	0,969 ^a
Yaş grup, n(%)				
Yaş <45	54	3 (5,6)	51 (94,4)	0,693 ^b
Yaş ≥ 45	39	3 (7,7)	36 (92,3)	
Tümör boyutu, n(%)				
≤10 mm	70	5 (7,2)	65 (92,8)	0,696 ^b
>10 mm	23	1 (4,4)	22 (95,6)	
Kanser tipi, n(%)				
Papiller tiroid kanser	90	6 (6,7)	84 (93,3)	0,817 ^b
Foliküler tiroid kanser	3	0 (0)	3 (100)	
Radyoiyot ablasyon, n(%)				
Uygulanan	50	4 (8)	46 (92)	0,683 ^b
Uygulanmayan	43	2 (4,7)	41 (95,3)	
Tiroidektomi (tx), n(%)				
Total tx	81	6 (7,4)	75 (92,6)	0,765 ^b
Hemi-tx	5	0 (0)	5 (100)	
Totale yakın tx	7	0 (0)	7 (100)	

a:Independent t test, b:Fisher's Exact test, c:Mann Whitney U test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 70'inde (%75,3) tümör boyutunun 10 mm'den küçük (tiroid mikrokarsinomu) olduğu, 20 hastada (%21,5) tümör boyutunun 10-30 mm arasında ve 3 hastada (%3,2) tümör boyutunun 30 mm üstünde olduğu görüldü. Tümörlerin patoloji sonuçları incelendiğinde; 43 hastada (46,2) multifokalite, 23 hastada (%24,7) kapsül varlığı, 17 hastada (%18,3) kapsül invazyonu, 15 hastada (%16,1) ekstratiroidal yayılım, 12 hastada (%12,9) lenf nodu metastazı ve 4 hastada (%4,3) vasküler invazyon olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Tümör özelliklerine ait bilgiler

Özellikler	n (%)
Tümör boyutu (mm)	
≤10 mm	70 (75,3)
10-30 mm	20 (21,5)
≥30mm	3 (3,2)
Multifokalite	
Var	43 (46,2)
Yok	50 (53,8)
Kapsül varlığı	
Var	23 (24,7)
Yok	70 (75,3)
Kapsül invazyonu	
Var	17 (18,3)
Yok	76 (81,7)
Vasküler invazyon	
Var	4 (4,3)
Yok	89 (95,7)
Ekstratiroidal yayılım	
Var	15 (16,1)
Yok	78 (83,9)
Lenf nodu metastazı	
Var	12 (12,9)
Yok	81 (87,1)

Hastaların operasyon sonrası Bursa Uludağ Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne izleme geldikleri süreler incelendiğinde kadınların erkeklerden daha uzun süreli olarak izlemlere geldiği saptandı. İzlemleri süresince 5 hastada lokal nüks ve 2 hastada lokal nüks sonrası uzak metastaz geliştiği görüldü. Lokal nüks görülen ve uzak metastaz saptanan hastaların hepsine total tiroidektomi yapılmış olduğu ve dördüne radyoyot ablasyon tedavisi uygulandığı görüldü. İzlemde nüks saptanan hastaların hepsinin kadın olmasına rağmen erkekler ile karşılaştırıldığında hasta popülasyonunun %93,5'inin kadın olmasına bağlı olarak aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde uzak metastaz saptanan iki

hastanın ikisi de kadındı ve erkeklerle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Cinsiyete göre nüks oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=93)	Erkek (n=6)	Kadın (n=87)	p
Takip süresi (gün), median (IQR)	2053(1047)	1664(628)	2087(1058)	0,032^c
Nüks, n(%)				
Var	5 (5,4)	0 (0,0)	5 (100)	0,711
Yok	88 (94,6)	6 (6,8)	82 (93,2)	
Uzak metastaz, n(%)				
Var	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (100)	0,874
Yok	91 (97,8)	6 (6,6)	85 (93,4)	

Fisher's Exact test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Operasyon öncesi anti-Tg seviyeleri, nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırıldı. Nüks gelişen hastaların operasyon öncesi anti-Tg seviyeleri nüks gelişmeyen hastalarla kıyasla daha düşük izlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Preop anti-Tg seviyelerinin (IU/ml) nüks durumlarına göre karşılaştırılması

	Mean±SD	Median (min-max)	z	p
Takipte nüks var	101,6±116,9	36,6 (15,8-290,6)	-0,187	0,851
Takipte nüks yok	190,4±263,3	61,0 (1,1-1001)		

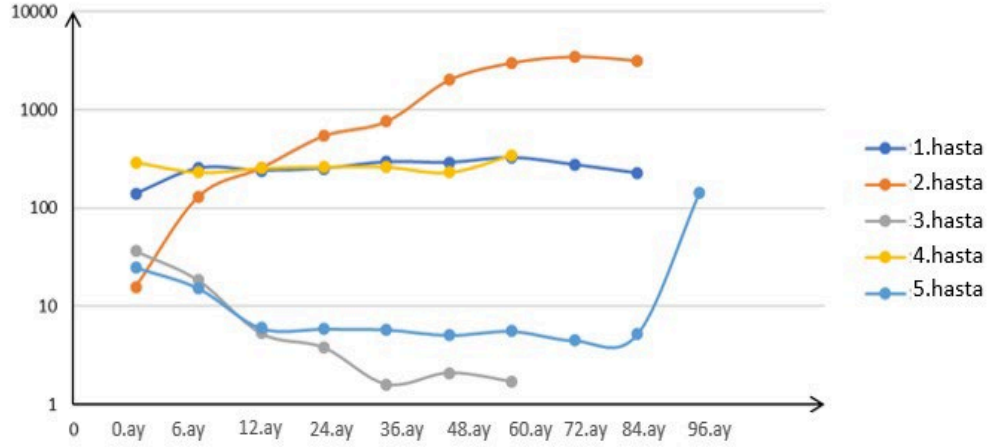
Mann Whitney U test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Nüks gelişen hastaların klinik özellikleri Tablo 11'de ayrıntılı verildi. Nüks gelişen hastaların operasyon öncesi anti-Tg seviyeleri nüks gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Bu hastaların izlemleri

süresince anti-Tg seviye değişiklikleri incelendiğinde farklı özellikler gözlemlendi (Şekil 3). Birinci ve dördüncü hastanın antikor seviyeleri, preoperatif dönemde olduğu gibi hep yüksek seyretmiş olduğu, izlem süresince belirgin azalma veya artma göstermediği saptandı. Birinci hastada operasyon öncesi anti-Tg seviyesi 147 IU/ml seviyesinde idi ve takip boyunca bu düzeylerde seyrettiği görüldü. Otuz üçüncü ayda lokal nüks geliştiği görülen hastanın antikor seviyesi hafif artarak 230 IU/ml seviyelerinde seyretti. Dördüncü hastada izleminin 65. ayında lokal metastaz saptandı ve metastatik lenf bezi eksizyonu sonrasında da anti-Tg seviyesi değişmedi. İkinci hastada ise operasyon öncesinde anti-Tg seviyesi 127 IU/ml iken operasyon sonrası katlanarak artış göstererek 36. haftadan sonra 3000 IU/ml seviyelerinde plato şeklinde devam ettiği görüldü. Bu hastada yaygın akciğer metastazları mevcuttu. Üçüncü hastanın operasyon öncesi anti-Tg seviyesi 48 IU/ml düzeyindeydi. Hastada operasyon sonrası erken dönemde lokal nüks geliştiği, radyofrekans ablasyonu sonrasında anti-Tg seviyesi hızla azalarak 17. ayında normal seviyeye indiği gözlemlendi. Beşinci hastada ise operasyon öncesi 25 IU/ml olan anti-Tg seviyesinin, operasyon sonrası 16. ayda normale geldiği ancak 84. ayda servikal lenf nodu ve akciğer metastazı saptandığı dönemde 144 IU/ml seviyesine çıktığı görüldü.

Tablo 11: Nüks gelişen hastalara ait bilgiler

Özellikler	1. hasta	2. hasta	3. Hasta	4. hasta	5.hasta
Yaş (yıl)	51	47	30	47	38
Cinsiyet (K/E)	K	K	K	K	K
Kanser Tipi	PTK	PTK	PTK	PTK	PTK
Tiroidektomi şekli	Total	Total	Total	Total	Total
Radyoiyot ablasyon	Uygulandı	Uygulandı	Uygulandı	Uygulandı	Uygulanmadı
Tümör boyutu (mm)	≤10 mm	10-30 mm	10-30 mm	≤10 mm	≤10 mm
Nüks zamanı (ay)	33	2	3	65	89



Şekil 3: Lokal nüks gelişen hastalarda anti-Tg (IU/ml) seyri

Hastalar operasyon sonrası izlemleri sırasında anti-Tg seviyesi normal aralığa gelenler ve gelmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar yaş, cinsiyet, tümör boyutu, radyoyot ablasyon, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, multifokalite, ekstratiroidal yayılım, anti-TPO pozitifliği, TRAb pozitifliği ve TSH düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 12). Lenf nodu metastazı olan hastaların anti-Tg seviyelerinin normal aralığa inme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Karşılaştırma yapılan diğer parametrelerde negatifleşme oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmadı.

Tablo 12: Hastaların farklı özelliklerine göre anti-Tg negatifleşme oranlarının karşılaştırılması

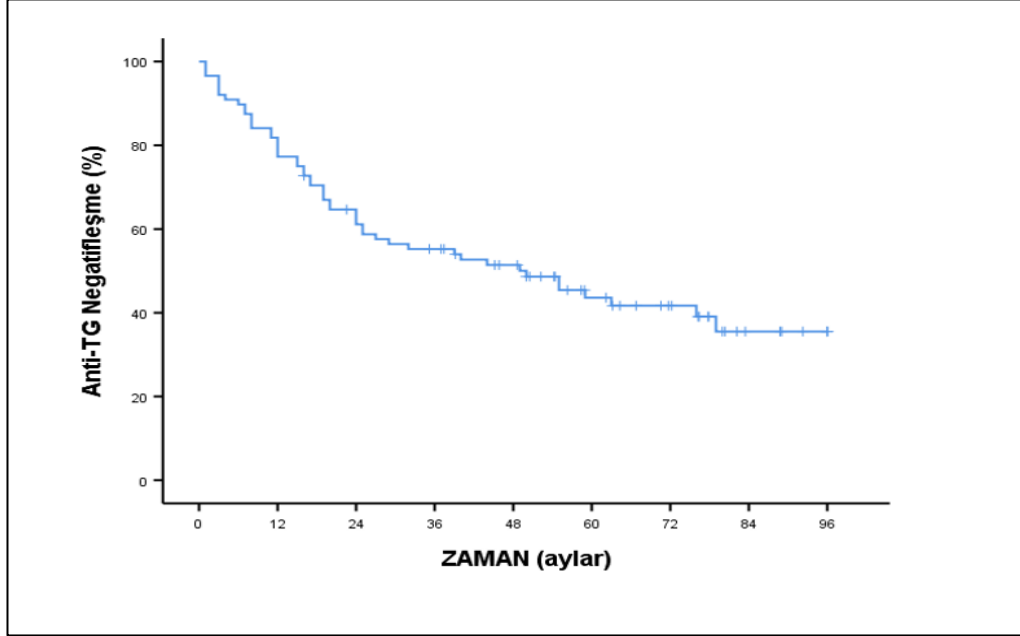
Özellik	Anti-Tg		p
	Negatifleşmeyen, n (%)	Negatifleşen, n (%)	
Yaş (yıl)			
Yaş <45	22 (43,1)	29 (56,9)	0,992 ^a
Yaş ≥ 45	16 (43,3)	21 (56,7)	
Cinsiyet			
Erkek	4 (66,7)	2 (33,3)	0,396 ^b
Kadın	34 (41,4)	48 (58,6)	
Tümör boyutu (mm)			
≤10 mm	31 (46,2)	36 (53,8)	0,353 ^b

10-30 mm	7 (38,8)	11 (61,2)	
≥30mm	0 (0)	3 (100)	
Radyoiyot ablasyon			
Uygulanan	22 (45,8)	26 (51,2)	0,582 ^a
Uygulanmayan	16 (40)	24 (60)	
Lenf nodu metastazı			
Var	8 (72,7)	3 (27,3)	0,050^b
Yok	30 (38,9)	47 (61,1)	
Vasküler invazyon			
Var	3 (100)	0 (0)	0,077 ^b
Yok	35 (41,1)	50 (58,9)	
Kapsül varlığı			
Var	9 (42,8)	12 (57,2)	0,973 ^a
Yok	29 (43,2)	38 (56,8)	
Kapsül invazyonu			
Var	7 (43,7)	9 (56,3)	0,960 ^a
Yok	31 (43,1)	41 (56,9)	
Multifokalite			
Var	16 (42,1)	22 (57,9)	0,859 ^a
Yok	22 (44)	28 (56)	
Ekstratiroidal yayılım			
Var	9 (64,2)	5 (35,8)	0,082 ^a
Yok	29 (39,1)	45 (60,9)	
Anti-TPO pozitifliği			
Negatif	14 (53,8)	12 (46,2)	0,191 ^a
Pozitif	24 (38,7)	38 (61,3)	
TRAb pozitifliği			
Negatif	21 (47,7)	23 (52,3)	0,526 ^a
Pozitif	7 (38,8)	11 (61,2)	
TSH düzeyi (mU/L)			
Ort SS	1,92±1,46	1,80±1,69	0,433 ^c
Medyan (IQR)	1,6 (0,01-6,46)	1,2 (0,01-9,39)	

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, c:Mann Whitney U test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların anti-Tg seviyelerinin normale inme zamanları göz önüne alındığında negatifleşmenin operasyon sonrası ilk aylarda yüksek oranda olduğu, 24. aydan sonra negatifleşme oranının yavaşladığı ve maksimum izlem süresi 96 ay olan çalışmamızda en son olarak negatifleşmenin 79. ayda olduğu görüldü (Şekil 4). İzlem süreleri içerisinde 50 hastanın (%56,8) anti-Tg seviyesinin normal aralığa indiği, medyan negatifleşme zamanının 17 ay (1-79) ve ortalama negatifleşme zamanının 22,9±19,9 ay olduğu saptandı. Negatifleşmelerin %32'si birinci yıl içerisinde, %30'u ikinci yıl içerisinde, %16'sı

üçüncü yıl içerisinde, %6'sı dördüncü yıl içerisinde, %10'u beşinci yıl içerisinde, %2'si altıncı yıl içerisinde ve %4'ü yedinci yıl içerisinde izlendi.



Şekil 4: Anti-Tg negatifleşme yüzdelerini içeren survival plot grafiği

Anti-Tg seviyesi negatifleşenler ile negatifleşmeyen gruplar arasında operasyon öncesi anti-Tg seviyeleri karşılaştırıldı. Negatifleşen grupta operasyon öncesi antikor seviyelerinin daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13: Anti-Tg negatifleşen ve negatifleşmeyen gruplar arasında preoperatif anti-Tg seviyelerinin karşılaştırılması

Anti-Tg	Mean±SD	Medyan (min-max)	z	p
Negatifleşenler (IU/ml)	84,01±129,76	29,1 (5,1-695,0)	5,071	<0,001
Negatifleşmeyenler (IU/ml)	335,18±314,26	220,3 (2,5-1001,0)		

Mann Whitney U test, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Anti-Tg negatifleşme aylarının preoperatif anti-Tg düzeyi ile ilişkisini değerlendirmek için hastalar üç gruba ayrıldı. Anti-Tg düzeyi 4,61-19,9 IU/ml

arasında olanlar 1. gruba (n=17), 20-49,9 IU/ml olanlar 2. gruba (n=15) ve >50 IU/ml olanlar 3. gruba (n=18) dahil edildi. Gruplar arası negatifleşme ayları karşılaştırıldı. 3. grubun medyan negatifleşme ayı ile 1. grup (p<0,001, Bonferroni test) ve 2. grup (p=0,002, Bonferroni test) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar kaydedildi (Tablo 14). Bu bulgularda preoperatif antikor düzeyi arttıkça anti-Tg'nin daha geç zamanda negatifleştiği gösterildi.

Tablo 14: Anti-Tg negatifleşen hastaların preoperatif anti-Tg seviyelerine (IU/mL) göre negatifleşme aylarının karşılaştırılması

	Mean±SD	Median (min-max)	KV	P	Post-hoc
Grup-1^a	10,52±9,75	8,0 (1-39)			
Grup-2^b	17,86±13,02	17,0 (3-55)	0,008	<0,001	a,b<c
Grup-3^c	38,77±21,73	36,0 (12-79)			

Kruskall Wallis test, Post-hoc :Bonferroni test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Medyan negatifleşme ayı kesme noktası olarak kabul edilip hastalar erken negatifleşenler (n=24) ve erken negatifleşmeyen (n=26) olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, radyoiyot ablasyonu, lenf nodu metastazı, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, multifokalite, ekstratiroidal yayılım, anti-TPO pozitifliği, TRAb pozitifliği ve TSH düzeyleri karşılaştırıldı. Erken negatifleşen ve erken negatifleşmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların farklı özelliklerine göre erken negatifleşme ve erken negatifleşmeme oranlarının karşılaştırılması

Anti-Tg negatifleşme (medyan ay 17,0)			
Özellik	Erken negatifleşen, n (%)	Erken negatifleşmeyen, n (%)	p
Yaş (yıl)			
Yaş <45	14 (48,2)	15 (51,8)	0,963 ^a
Yaş ≥ 45	10 (47,6)	11 (52,4)	
Cinsiyet			
Erkek	1 (50)	1 (50)	0,954 ^b
Kadın	23 (47,9)	25 (52,1)	
Tümör boyutu			
≤10 mm	16 (44,4)	20 (55,6)	0,473 ^b
10-30 mm	7 (63,6)	4 (36,4)	
≥30mm	1 (33,3)	2 (66,7)	
Radyoiyot ablasyonu			
Uygulanan	11 (42,3)	15 (57,7)	0,402 ^a
Uygulanmayan	13 (54,1)	11 (45,9)	
Lenf nodu metastazı			
Var	0 (0)	3 (100)	0,236 ^b
Yok	24 (51)	23 (49)	
Vasküler invazyon			
Var	-	-	-
Yok	24 (48)	26 (52)	
Kapsül varlığı			
Var	6 (50)	6 (50)	0,874 ^a
Yok	18 (47,3)	20 (52,7)	
Kapsül invazyonu			
Var	5 (55,5)	4 (44,5)	0,721 ^a
Yok	19 (46,3)	22 (53,7)	
Multifokalite			
Var	9 (40,9)	13 (59,1)	0,374 ^a
Yok	15 (53,5)	13 (46,5)	
Ekstratiroidal yayılım			
Var	1 (20)	4 (80)	0,352 ^a
Yok	23 (51,1)	22 (48,9)	
Anti-TPO pozitifliği			
Negatif	6 (50)	6 (50)	0,874 ^a
Pozitif	18 (47,3)	20 (52,7)	
TRAb pozitifliği			
Negatif	13 (56,5)	10 (43,5)	0,110 ^a
Pozitif	3 (27,3)	8 (72,7)	
TSH düzeyi (mU/L)			
Ort SS	1,92±1,54	1,70±1,85	0,478 ^c
Medyan (IQR)	1,2 (0,01-6,11)	1,1 (0,01-9,39)	

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, c:Mann Whitney U test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

İzlem süreleri içerisinde 85 (%96,5) hastanın anti-Tg seviyesinin yarılandığı, medyan serum yarılanma zamanının 5 ay (1-48) ve ortalama serum yarılanma zamanının 7,5±8,9 ay olduğu görüldü. Anti-Tg medyan

serum yarılanma ayına göre önce yarılananlar (n=42) ve geç yarılananlar (n=43) arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, radyoiyot ablasyonu, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, multifokalite, anti-TPO pozitifliği, TRAb pozitifliği ve TSH düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 16). Bu parametrelerde yapılan karşılaştırmada sadece ekstratiroidal yayılımı olan hastaların anti-Tg düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede daha geç yarılandığı (p=0,002) ve ekstratiroidal yayılımı dışındaki değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü.

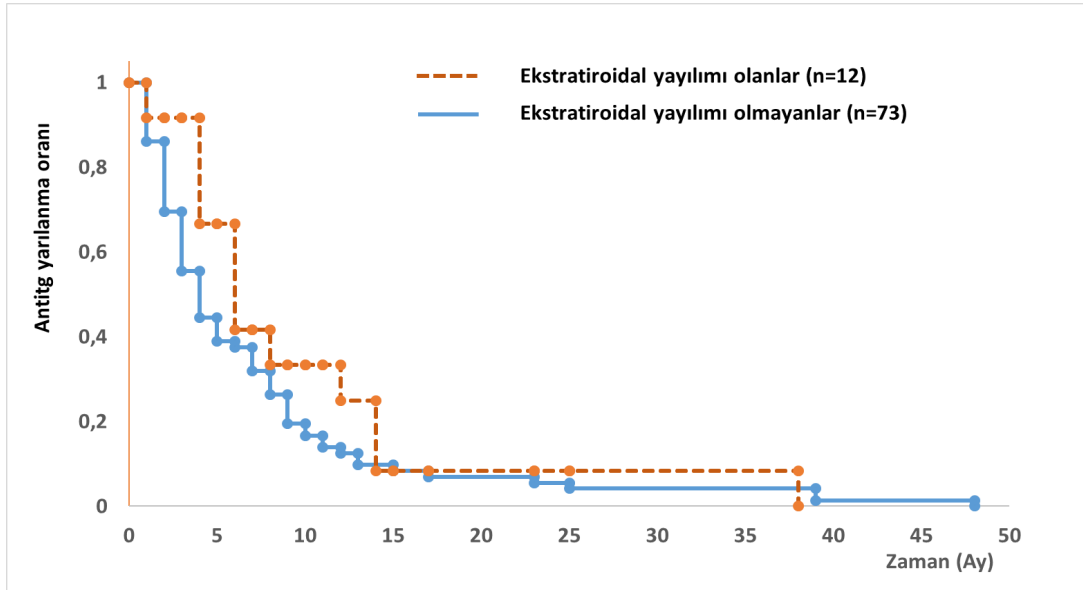
Tablo 16: Hastaların farklı özelliklerine göre anti-Tg seviyelerinin erken ve geç yarılanma oranlarının karşılaştırılması

Özellik	Anti-Tg serum yarılanması (medyan ay 5,0)		p
	Önce yarılanan, n (%)	Geç yarılanan, n (%)	
Yaş (yıl)			
Yaş <45	26 (53)	23 (47)	0,432 ^a
Yaş ≥ 45	16 (44,4)	20 (55,6)	
Cinsiyet			
Erkek	2 (33,3)	4 (66,7)	0,676 ^b
Kadın	40 (50,6)	39 (49,4)	
Tümör boyutu (mm)			
≤10 mm	32 (49,2)	33 (50,8)	0,820 ^b
10-30 mm	9 (52,9)	8 (47,1)	
≥ 30mm	1 (33,3)	2 (66,7)	
Radyoiyot ablasyon			
Uygulanan	21 (46,6)	24 (53,4)	0,591 ^a
Uygulanmayan	21 (52,5)	19 (47,5)	
Lenf nodu metastazı			
Var	3 (37,5)	5 (62,5)	0,713 ^b
Yok	39 (50,6)	38 (49,4)	
Vasküler invazyon			
Var	0 (0)	2 (100)	0,494 ^b
Yok	42 (50,6)	41 (49,4)	
Kapsül varlığı			
Var	9 (45)	11 (55)	0,652 ^a
Yok	33 (50,7)	32 (49,3)	
Kapsül invazyonu			
Var	5 (33,3)	10 (66,7)	0,170 ^a
Yok	37 (52,8)	33 (47,2)	
Multifokalite			
Var	16 (45,7)	19 (54,3)	0,568 ^a
Yok	26 (52)	24 (48)	
Ekstratiroidal yayılım			
Var	1 (8,3)	11 (91,7)	0,002^a
Yok	41 (56,2)	32 (43,8)	
Anti-TPO pozitifliği			
Negatif	11 (45,8)	13 (54,2)	0,679 ^a

Pozitif	31 (50,8)	30 (49,2)	
TRAb pozitifliği			
Negatif	23 (53,4)	20 (46,6)	0,429 ^a
Pozitif	11 (64,7)	6 (35,3)	
TSH düzeyi (mU/L)			
Ort SS	1,85±1,54	1,89±1,68	0,867 ^c
Medyan (IQR)	1,3 (0,01-6,46)	1,3 (0,01-9,39)	

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, c:Mann Whitney U test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Ekstratiroidal yayılımı olanlar ve olmayanların anti-Tg serum yarılanma aylarının survival plot grafiği Şekil 5'te sunuldu. Ekstratiroidal yayılımı olanların anti-Tg serum yarılanmaları, operasyon sonrası birinci yılda daha yoğun olmakla birlikte %33,3'ü yılın ilk yarısında, %33,3 'ü yılın ikinci yarısında, %25'i ikinci yıl içerisinde ve %8,4'ü dördüncü yıl içerisinde yarıldığı saptandı.



Şekil 5: Ekstratiroidal yayılımı olan (n=12) ve olmayan (n=73) hastalarda anti-Tg serum yarılanma aylarının survival plot grafiği

Hastaları klinik özelliklerine göre gruplandırarak anti-Tg seviyesinde negatifleşme saptanan/saptanmayan veya erken/geç yarılanma oranlarına göre yaptığımız karşılaştırma haricinde, hastaların serum anti-Tg seviyesinde negatifleşme, yarılanma ve negatifleşmeyenlerin minimuma ulaşma ayı

zamanlarını neoplazilerinin bazı özelliklerine göre karşılaştırdık. Bu amaçla tümör boyutuna, ekstratiroidal yayılım olup olmasına, lenf nodu metastazı olup olmasına ve hastanın radyoyot ablasyon tedavisi alıp almasını göre hastaların ortalama anti-Tg negatifleşme ayını, ortalama anti-Tg yarılanma zamanını ve anti-Tg seviyesinin en düşük değere ulaşma ayını karşılaştırdık.

Tümör boyutları ile anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ayı arasında değişken bir ilişki mevcuttu (Tablo 17). Anti-Tg'nin serum yarılanma ortalama ayları, tümör boyutu ≤ 10 mm, 10-30 mm, ≥ 30 mm olanlarda benzerdi. Anti-Tg negatifleşen gruptaki ortalama negatifleşme ayları en düşük 10-30 mm olan grupta iken en yüksek negatifleşme ayı ≤ 10 mm olan gruptaydı. Gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 17: Tümör boyutlarına göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Tümör boyutu (mm)	Yarılanma ayı	Negatifleşme ayı	Negatifleşmeyenlerin Minimuma ulaşma ayı
≤ 10 mm (n=65)	7,27 \pm 8,33	25,25 \pm 21,00	32,40 \pm 19,52
10-30 mm (n=17)	8,58 \pm 11,77	15,9 \pm 17,62	36,16 \pm 17,48
≥ 30 mm (n=3)	8,33 \pm 4,50	20,33 \pm 8,50	-

Ekstratiroidal yayılımı olanlar (n=12) ile olmayanların (n=73) anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ayı Tablo 18'de gösterildi. Ekstratiroidal yayılımı olanlarda, olmayanlara kıyasla anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ortalama ayları daha geç saptandı. Ekstratiroidal yayılımın anti-Tg serum yarılanma zamanına olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).

Tablo 18: Ekstratiroidal yayılıma göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Ekstratiroidal yayılım	Yarılanma ayı	Negatifleşme ayı	Negatifleşmeyenlerin Minimuma ulaşma ayı
Var (n=12)	10,75±9,18	28,25±21,18	28,83±16,70
Yok (n=73)	7,05±8,80	22,33±20,20	33,60±19,85

Lenf nodu metastazı olanlar (n=8) ile olmayanların (n=77) anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ayı Tablo 19’da sunuldu. Lenf nodu metastazı olanlarda, olmayanlara kıyasla anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ayları daha geç saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 19: Lenf nodu metastazı varlığına göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Lenf nodu metastazı	Yarılanma ayı	Negatifleşme ayı	Negatifleşmeyenlerin Minimuma ulaşma ayı
Var (n=8)	10,25±12,40	34,00±21,79	43,40±6,58
Yok (n=77)	7,28±8,58	22,13±19,82	31,16±19,90

Radyoiyot ablasyonu uygulanan (n=45) ve uygulanmayan (n=40) grupların anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ortalama ayları Tablo 20’de gösterildi. Radyoiyot ablasyonu uygulananlarda, uygulanmayanlara kıyasla anti-Tg serum yarılanma ayı, negatifleşme ayı ve negatifleşmeyenlerin en düşük değere ulaşma ortalama ayları daha geç saptandı. Radyoiyot ablasyon uygulanma durumunun antikor seviyelerine etkisinde anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Tablo 20: Radyoiyot ablasyon gruplarına göre anti-Tg seviyelerinin ortalama değişim ayları

Radyoiyot ablasyon	Yarılanma ayı	Negatifleşme ayı	Negatifleşmeyenlerin Minimuma ulaşma ayı
Uygulanan (n=45)	9,16±11,00	24,37±19,25	34,76±17,46
Uygulanmayan (n=40)	6,64±8,30	21,17±21,00	30,81±21,36

TARTIŞMA

Endokrin sistemin en sık karşılaşılan kanseri olan tiroid kanserleri tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini papiller tiroid kanseri (PTK), %10-15'ini folliküler tiroid kanseri, %3-5 kadarını az diferansiye tiroid kanseri oluşturur ve en sık 30-70 yaşlarda olmak üzere her yaşta tiroid kanseri ile karşılaşılabilir (1). Çalışmamızda dahil edilen hastaların 90'ında (%96,7) papiller tiroid kanseri ve 3'ünde (%3,3) folliküler tiroid kanseri olan mevcuttu. Çalışmaya dahil edildiklerinde hastaların yaş ortalaması 48,2±13,8 yıl en genç hasta 22 ve en yaşlı hasta 84 yaşında idi. Tiroid kanserli olgularda tiroid antikollarının seyrinin değerlendirildiği benzer çalışmalar olan Jo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması 47,1±12,0 yıl (38), Xu ve ark.'nın çalışmasındaki hastaların yaş ortalaması 45,7 ± 1,0 yıl idi (31). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatürdeki çalışmalar ile benzerdi.

Yapılan çalışmalar tanı yaşının mortalitede önemli bir etken olduğunu ve özellikle hasta yaşının 45 yıl üstü olmasının mortaliteyi olumsuz etkilediğini göstermiştir. Hundahl ve ark. 1985-1995 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Data Merkezi'nde 53.856 tiroid kanserli hastayı kapsayan çalışmalarında, yaşın tiroid kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Çok merkezli bu çalışma, özellikle 45 yaş altı diferansiye tiroid kanseri hastalarında 5 ve 10 yıllık sağ kalımları %98'lere varan oranlarda olduğunu, 45 yaş üzerinde ise 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının yaş arttıkça daha da azaldığı %86 ve %47'lere varan oranlarda olduğunu göstermişlerdir (39). Çalışmamızdaki hastaların 54'ü (%58,1) 45 yaş altında, 39'u (%41,9) 45 yaş ve üstünde idi. Çalışmaya dahil ettiğimiz olguların hiçbiri izlem döneminde kaybedilmemişti.

Çalışmamızda 87 kadın hasta (%93,5) ve 6 erkek hasta (%6,5) mevcuttu. Çalışmamızdaki kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 14/1 idi. Literatürde diferansiye tiroid kanserinin kadınlarda daha sık olduğu ve kadın/erkek görülme oranının 2-4/1 arasında olduğu bildirilmektedir (40).

Johnston ve ark.'nın çalışmasında 2012 yılında 55.995 diferansiye tiroid kanserli hastaların %77,5'i kadın ve %22,5'i erkekti (41). 2018 yılında Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) verilerine göre Siegel ve ark.'nın derlemesinde 53990 olgunun %75'i kadın, %25'i erkekti (42). Buna karşın anti-Tg pozitif tiroid kanserli hastaların izlemlerinin yayınlandığı çalışmalarda kadın oranının çalışmamızda olduğu gibi çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Hossaini ve ark.'nın 405 diferansiye tiroid kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada 329 kadın (%81) ve 76 erkek hasta (%19) mevcuttu (43). Rosario ve ark.'nın çalışmasında ise %91 oranında kadın hasta mevcuttu (44). Mazurat ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada 2125 diferansiye tiroid kanserli hastaların %76,6'sı kadın ve %23,4'ü erkekti (45). Diferansiye tiroid kanseri kadınlarda 2-4 kat sık karşılaşılmakla birlikte tiroid antikor pozitifliği görülme oranı da kadınlarda daha yüksektir. Bu nedenle tiroid antikorlarının izlemi yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı çok daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca kadınların poliklinik izlemlerine çok daha düzenli gelmeleri nedeniyle kadın erkek oranının bu kadar yüksek olduğu düşüncesindeyiz. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Ocak 2014-Nisan 2020 yılları arasında yapılan tiroidektomiler sonucunda saptanan 467 tiroid kanserli olgunun 322'si (%80,5) kadın, 78'i (%19,5) erkekti ve kadın erkek oranına bakıldığında oranın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir (46).

Tiroglobuline karşı gelişen bir otoantikor olan anti-Tg genel popülasyonun %10'unda pozitif olmasına karşın diferansiye tiroid kanserli olgularda anti-Tg pozitiflik oranı %25-30 civarındadır (9). Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1686 diferansiye tiroid kanserli hastanın 393'ünde (%23,65) anti-Tg pozitifliği (47). Lee ve ark.'nın çalışmasında %23,2 (48), Gorges ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %28 olarak yayınlanmıştır (49). Reverter ve ark.'nın çalışmasında ise diferansiye tiroid kanserli hastalarda anti-Tg pozitiflik oranı <%10 (n=98) olarak çok düşük bulunmuştur (50). Çalışmaya anti-Tg değerleri pozitif olan hastaları dahil ettiğimiz için çalışmamızda diferansiye tiroid kanserli olgulardaki anti-Tg pozitiflik oranını vermek mümkün değildir.

Diferansiye tiroid kanserli hastaların takip parametresi olarak anti-Tg izlemi rutin klinik pratikte yoğun olarak kullanılmasına rağmen prognostik

değeri halen belirsizliğini korumaktadır. Yapılan araştırmalarda anti-Tg'nin tek bir ölçümünün malignitenin etkin bir şekilde tedavi edilip edilemediğini veya rekürrens olup olmadığını gösteremediği bulunmuştur (51). İzlem süresince anti-Tg seviyesindeki değişikliğin ise klinik olarak önemli bir anlamı vardır. Antikor pozitif bir hastada aylar içerisinde antikor seviyesinin azalması hastalığın remisyonunu gösterirken, antikor negatif hastada antikor tespit edilmesi veya antikor pozitif hastada antikor seviyesinin giderek yükselmesi malignitenin rekürrensini düşündürür. Spencer ve ark.'nın yaptığı araştırmada operasyon sonrası tiroid kanserli hastaların anti-Tg seviyesini izlemişler; %50'den fazla azalanlarda %3'ten az, stabil değerlerde seyredenlerde yaklaşık %20 ve yükselen değerlerde seyredenlerde yaklaşık %40 oranında nüks geliştiğini bulmuşlardır (52). Reverter ve ark.'nın çalışmasında antikor düzeyinde %50'den fazla azalma saptanan hastalarda prognozun iyi seyrettiği ve nüks riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (50).

Çalışmamıza aldığımız hastaların operasyon öncesi ortalama anti-Tg seviyesi $182,86 \pm 256,38$ IU/ml idi. Hastaların anti-Tg seviyelerinde radyoiod ablasyon tedavisinden sonraki ilk 3 ay içerisinde geçici, ılımlı bir artış olduğu, daha sonraki aylarda ise belirgin azalma olduğu görüldü. Radyoiod ablasyonu sonrası erken dönemde antikor düzeyindeki geçici artışın tümör nüksünden bağımsız, operasyon sonrası kalan rezidü tiroid dokusunun destrüksiyonuna bağlı olarak dolaşım sistemine geçen tiroglobulinin antijenik etkisine verilen yanıtın sebep olduğu düşünüldü. Gorges ve ark. çalışmalarında anti-Tg seviyesinin radyoiod ablasyonundan 6 ay sonraki kontrolde geçici bir artış gösterdiğini daha sonraki aylarda ise antikor seviyesinin giderek düştüğünü göstermişlerdir (49). Chiovato ve ark.'nın çalışmasında da radyoiod ablasyon tedavisi sonrasında erken dönemde hafif bir artışın olduğu daha sonraki aylarda ise belirgin azalmanın izlendiği gözlenmiştir (53).

Total tiroidektomi ve radyoiod ablasyon tedavisi sonrası tiroid dokusunun tamamen yok olmasına bağlı olarak antijenik etkinin ortadan kalkması, dolayısı ile aylar içerisinde anti-Tg pozitif hastalarda anti-Tg seviyesinin giderek azalması ve anti-Tg pozitifliğinin negatifleşmesi beklenir. Böyle bir seyir tedavilerin etkin bir şekilde yapılarak tiroid dokusunun total ablate

edildiğini ve izlem süresi içerisinde tümör rezidüsünün ve rekürrensini olmadığını göstermesi bakımından oldukça kıymetlidir. Antikor negatif hastalarda pozitif hale geçmesi veya antikor seviyesinin artması tümör rekürrensini düşündürür.

Çalışmalarda anti-Tg pozitif hastalarda negatifleşme oranı ile ilgili çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Matrone ve ark.'nın çalışmasında ortalama 75 ay izlem süresinde, 107 hastadan 67'sinin (%62,6) anti-Tg seviyesinin negatifleştiği gösterilmiştir (9). Gorges ve ark.'nın çalışmasında, operasyon öncesi anti-Tg pozitif 112 hastanın ameliyattan sonraki ortalama 3 yıllık izlemi içerisinde antikor pozitifliği yüzdesinin %28'den %10'un altına düştüğü bulunmuştur (49). Xu ve ark. yaptıkları çalışmada anti-Tg pozitif 34 hastanın 25'inde (%73,5) antikor seviyesinin negatifleştiğini göstermişlerdir (31). Thomas ve ark.'nın çalışmasında operasyon öncesi anti-Tg pozitif 41 hastanın %70'inde antikor seviyesi 10 yıllık izlem içerisinde negatifleşmişti (37). Ernaga-Lorea ve ark.'nın araştırmasında, 105 hastadan 29'unun (%27,6) medyan izlem süresi 8,2 yıl içerisinde anti-Tg seviyesi negatifleşmişti (35). Rubello ve ark.'nın çalışmasında, anti-Tg pozitif 32 hastanın operasyon ve radyoiyot ablasyonu tedavisi sonrası anti-Tg seviyeleri izlenmişti. Hastaların 15'inde (%46,8) medyan 4,8 yıl izlem içerisinde anti-Tg'nin negatifleştiği gösterilmiştir (18). Çalışmamızdaki anti-Tg pozitif hastaların 50'sinde (%53,7) antikor seviyesinin normal aralığa gerilediği görüldü. Anti-Tg seviyesinin, 82 kadın hastanın 48'inde (%58,5) ve 6 erkek hastanın 2'sinde (%33,3) normal aralığa gerilediği ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Çalışmamızdaki anti-Tg seviyeleri normal aralığa gelenlerin antikor seviyeleri ile negatifleşme aylarının ilişkisini değerlendirmek için antikor düzeyi 4,61-19,9 IU/ml arasında olanlar 1. gruba (n=17), 20-49,9 IU/ml olanlar 2. gruba (n=15) ve >50 IU/ml olanlar 3. gruba (n=18) dahil edildi. Gruplar arasında medyan negatifleşme ayları karşılaştırıldı. Üçüncü grubun medyan negatifleşme ayı diğer gruplara oranla daha geç bulundu ($p<0,001$). Operasyon öncesi antikor seviyesi ne kadar yüksekse negatifleşmenin o kadar geç geliştiği gösterildi. Matrone ve ark. anti-Tg medyan negatifleşme zamanlarını araştırdıkları çalışmalarında da bizim sonuçlarımıza benzer

şekilde operasyon öncesi anti-Tg seviyeleri ne kadar yüksekse, antikorun kaybolma süresinin o kadar geç olduğu göstermişlerdir (9).

İzlemleri süresince antikor seviyesi negatifleşenler ile negatifleşmeyenleri 2 grup olarak ele aldığımızda operasyon öncesi ortalama anti-Tg seviyeleri, negatifleşen grupta $84,01 \pm 129,76$ IU/ml, negatifleşmeyen grupta $335,18 \pm 314,26$ IU/ml idi. Bu gruplar arasında anti-Tg seviyelerine göre negatifleşme durumları karşılaştırıldığında antikor seviyesi ne kadar düşükse negatifleşme ihtimalinin o kadar yüksek olduğu saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Negatifleşen grup ele alınarak bakıldığında anti-Tg seviyesi en düşük 5,4 IU/ml olan hastanın 1 ay içerisinde negatifleştiği, negatifleşmeyen grup incelendiğinde ise en düşük 15,8 IU/ml olan hastanın 84 aylık izlem süresinde negatifleşmediği görüldü. Spencer ve ark. (54) ile Gorges ve ark. (49) da benzer şekilde, izlemleri süresince antikoru negatifleşen olguların başlangıç antikor seviyelerini daha düşük bulmuşlardır.

Diferansiye tiroid kanserli hastalarının izleminde en önemli izlem parametresi serum tiroglobulin düzeyidir. Ancak anti-Tg pozitif hastalarda serum tiroglobulin seviyeleri ölçümü tümör rekürrensini göstermesi açısından güvenli olmayabilir (55). Anti-Tg pozitif hastalarda rekürrens olmasına rağmen yanıtıcı olarak serum tiroglobulin düzeyi düşük bulunabilir. Bu nedenle anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanseri hastalarının izlemleri sırasında antikorlarının negatif hale gelmesi serum tiroglobulin seviyesi izleminin güvenli bir izlem parametresi olmasını sağlaması bakımından çok kıymetlidir.

Ayrıca operasyon öncesi anti-Tg pozitif hastalarda tiroid dokusunun total ablasyonu sonrasında anti-Tg seviyesinin azalması hastalığın kontrol altında olduğunu göstermesi bakımından da kıymetlidir (50). Tümörün total rezeksiyonu ile tiroid dokusunun total rezeke edildiği durumlarda serum tiroglobulin seviyelerinin çok düşük bulunması gibi antikor oluşmasına sebep olabilecek antijenik uyarı oluşturabilecek tiroid dokusu kalmayacağı için anti-Tg seviyelerinin de zamanla azalması beklenir. Anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanseri tanılı hastaların izleminde anti-Tg seviyelerinin azalması remisyonu, anti-Tg seviyesinin artışı ise olası rekürrensi göstermektedir. Bu nedenle

diferansiye tiroid kanserli hastalarda anti-Tg izlemi tümör rekürrensi açısından kullanılabilen parametrelerden birisidir.

Ancak anti-Tg seviyesinin diferansiye tiroid kanserli hastalarda güvenli bir izlem parametresi olabilmesi için hastalarda total tiroidektomi yapılmış olması gerekir. Hemitiroidektomili hastalarda kalan doku nedeni ile antikor artışı tümör rekürrensini göstermeyebilir. Pacini ve ark. İtalyan uzlaşı raporunda, hemitiroidektomi uygulananların rezidüel tiroid dokusu varlığı nedeniyle nüks takibinde anti-Tg seviyelerinin pozitifliği, negatifliği ve/veya seviye eğilimlerinin dikkate alınamayacağını vurgulamışlardır (36). Bu nedenle operasyon öncesi anti-Tg pozitif hastaların operasyon sonrası negatifleşme olasılığını belirleyen faktörlerden biri, operasyon sonrası rezidü tiroid dokusu kalıp kalmamasıdır. Tiroid bezi total ablate edilmiş anti-Tg pozitif olgularda, zamanla anti-Tg seviyesinin düşmesi ve negatifleşmesi beklenirken rezidü tiroid dokusu kalanlarda antikor negatifleşmesi gözlenmez, hatta zaman içerisinde artış gözlenebilir. Bu hastalarda serum tiroglobulin ölçümü de yanıtıcı olarak rekürrensi göstermeyebilir.

Çalışmamızdaki hastaların 81'ine (%87,1) total tiroidektomi, 5'ine (%5,4) hemitiroidektomi ve 7'sine (%7,5) totale yakın tiroidektomi operasyonu uygulanmıştı. Tiroidektomi sonrası rezidü kalan veya cerrahi sonrası diferansiye tiroid kanseri tanısı alan 3 hastaya tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmıştı. Hemitiroidektomi yapılan üç hastanın preoperatif anti-Tg'sinin pozitif olduğu, postoperatif dönemdeki izlemlerinde total tiroidektomi yapılanlara göre antikor seviyesinin daha yüksek seyrettiği ve hiçbirinin negatifleşmediği görüldü. Hemitiroidektomi yapılan diğer iki hastanın birinde preoperatif anti-Tg negatifti ve nüks izlenmemesine rağmen antikor seviyesinde anlamlı bir artış izlendi, diğerinde ise düşük titre anti-Tg mevcuttu ve izlem içerisinde negatifleşti. Hemitiroidektomi yapılmış olgularımızda, antikor seviyeleri azalmamasına hatta birinde izlem sırasında artmasına rağmen diferansiye tiroid kanseri rekürrensi hiçbir olguda gözlenmemiştir.

Anti-Tg seviyesinin azalmasında total tiroidektomi dışında diğer bir faktör ise radyoyot ile ablasyon yapıp yapılmaması olabilir. Çalışmamızda

radyoiyot ablasyon tedavisi alan 48 hastadan 26'sının (%54) izlem sırasında antikorunun negatifleştiği görüldü. Radyoiyot ablasyon almayan hastalarda anti-Tg negatifleşme oranı ise %48 olarak daha düşük bulunmasına rağmen aralarındaki farkta istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Ana araştırma amacı radyoiyot ablasyon tedavisinin anti-Tg düzeyine etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlayamadık.

Hastaların serum anti-Tg düzeylerinin azalmasını etkileyebilecek diğer olası özelliklerini retrospektif arşiv bilgilerini tarayarak değerlendirdik. Anti-Tg negatifleşme oranını hastaların farklı özelliklerine göre karşılaştırdığımızda sadece lenf bezi metastazı olup olmaması ile ilgili olarak sınır seviyede ($p=0,50$) anlamlılık saptadık. Lenf bezi metastazı olan 11 hastanın sadece 3'ünde (%27) negatifleşme izlenirken lenf bezi metastazı olmayan 77 hastanın 47'sinde (%61) negatifleşme gözledik. Ayrıca hastaların erkek/kadın olmasına göre, 45 yaştan küçük veya büyük olmasına göre, tümör boyutlarına göre, patolojisinde vasküler invazyon, kapsül varlığı, multifokalite, ekstratiroidal yayılım olup olmasına göre yaptığımız istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı farklılık saptamadık. Anti-TPO veya TSH reseptör antikoru bakılmış hastalarda yaptığımız değerlendirmede de antikor pozitifliğinin anti-Tg negatifleşme oranına etkisi olmadığını saptadık.

Won ve ark. çalışmalarında operasyondan 6-12 ay sonraki kontrolde anti-Tg seviyesi normal aralığa gerileyen ve gerilemeyenler arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, multifokalite, servikal lenf nodu metastazı, lenfositik infiltrasyon ve ekstratiroidal yayılım özelliklerini karşılaştırmışlardı. Patolojik olarak kanıtlanmış lenfositik tiroidit, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı olan hasta gruplarının anti-Tg seviyelerinin normal aralığa gerileme oranını olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptamışlardır (34). Çalışmamızda bu parametrelerden hastalarda lenf nodu metastazı olmasının anti-Tg seviyesinin normalleşmesine olumsuz etkisi gösterilmiş iken ekstratiroidal yayılım ile anlamlı bir fark saptamadık. Won ve ark.'nın çalışması, preoperatif anti-Tg pozitifliğini serum seviyesi >100 U/ml olduğunda pozitif kabul etmeleri, tüm patoloji preparatlarında lenfositik tiroidit olup olmadığının belirtilmiş olması, tüm hastalara total tiroidektomi ve

raduyoyot ablasyon tedavisi uygulanmış olması nedeniyle çalışmamızdan farklılık göstermektedir (34). Rubello ve ark.'nın çalışmasında, tanı anı lenf nodu metastazı ve akciğer metastazı olan hastaların anti-Tg seviyesinin normal aralığa gerilemediği görüldü. Metastaz ve ileri evre hastalıkta anti-Tg seviyesinde azalmaların daha düşük oranda olduğu ileri sürüldü (18).

Ernaga-Lorea ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaları, operasyon sonrası birinci yıl anti-Tg seviyelerindeki değişimlere göre normal aralığa gerileyenler, %50'den fazla azalanlar, %50'den az azalanlar ve seviyeleri artanlar olmak üzere dört gruba ayırmışlar ve gruplar arasında yaş, tümör boyutu, operasyon önce anti-Tg seviyesi ve TNM evreleri daha düşük olanların normal aralığa gerileme eğiliminin daha yüksek olduğu bulmuşlardır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde saptanan anlamlı farklılıklar çok değişkenli analizle incelendiğinde anlamlı bir ilişki izlenmemişti. Antikor düzeyi artış gösteren ve seviyedeki azalma miktarı düşük olan hastalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak persistan/nüks hastalık ile önemli bir ilişki göstermişlerdir (35). Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun tümör boyutu 10 mm ve altında olması nedeniyle tümör boyutu ile anti-Tg seviye izlemi karşılaştırılmasında anlamlı sonuç elde edilemedi. Çalışmamızdaki verileri anti-Tg seviyesi değişikliği ile tümör boyutu arasındaki ilişkisi açısından incelediğimizde Ernaga-Lorea ve ark.'nın çalışması ile benzer sonuçlar elde ettiğimizi saptadık.

Çalışmamızdaki hastalarda negatifleşme aylarını incelediğimizde operasyon sonrasında medyan negatifleşme zamanının 17 ay (1-78 ay) olduğunu saptadık. Literatürde operasyon sonrası anti-Tg negatifleşme zamanı yapılan çalışmalarda çok farklı bildirilmiştir. Ernaga-Lorea ve ark. alışmalarındaki medyan negatifleşme zamanını 2 yıl (35), Chiovato ve ark. ise 3 yıl olarak bildirilmiştir (53). Xu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise anti-Tg medyan negatifleşme zamanını $11,0 \pm 2,3$ ay olarak saptamışlardır. Kendi serilerindeki negatifleşme ayının kısa sürede olmasını total tiroidektomi sırasında tiroid dokusunun tamamen çıkarılmasına ve kendi serilerindeki hastaların tamamına yakınına radyoyoyot ablasyon tedavisi uygulamasına bağlı olduğu şeklinde yorumlamışlardır (31). Thomas ve ark.'nın çalışmasında anti-

Tg medyan kaybolma süresinin; erkek/kadın olmasına göre, 45 yaştan küçük veya büyük olmasına göre, radyoyot ablasyon tedavisi sonrası rezidü tiroid dokusu kalıp kalmamasına göre, tümör boyutuna göre, tümörün histolojik tipi ve evresine göre anlamlı farklılık göstermediği yayınlanmıştır. Operasyon öncesi tiroglobulin ve anti-TPO seviyeleri yüksek olan hastaların ise daha erken anti-Tg seronegatif olma eğiliminde olduklarını fakat nüks ilişkisiz antikor azalma paternleri arasındaki farklılıkların kesin nedeninin belirlenemediği bildirmişlerdir (37). Matrone ve ark.'nın yaptıkları çalışmada anti-Tg medyan kaybolma süresi; anti-TPO pozitifliği ve patoloji preparatlarındaki lenfositik infiltrasyon derecesine göre karşılaştırmışlardır. Anti-TPO pozitifliğinin, çalışmamızda olduğu gibi anti-Tg negatifleşme zamanını etkilemediği göstermişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak patoloji preparatlarından lenfositik infiltrasyon seviyeleri değerlendirilmiş, lenfositik infiltrasyon düzeyi ne kadar yüksekse anti-Tg negatifleşme zamanının o kadar uzun olduğunu saptamışlardır (9). Diğer bazı çalışmalarda da otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda antikor negatifleşme süresinin daha uzun olduğu yayınlanmıştır (54).

Anti-Tg pozitif hastalarda tiroidektomi sonrası negatifleşme oranını araştıran çalışmalar dışında anti-Tg düzeyinin azalma hızını araştıran çok sayıda çalışma vardır. Gorges ve ark. yaptıkları çalışmada antikor serum yarılanma zamanını 2-3 ay (49), Sun ve ark. çalışmalarındaki anti-Tg medyan serum yarılanma zamanını 7,7 (5,2-9,5) ay olarak saptamışlardır (56). Xu ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların antikor seviyelerini izlemişler ve ortalama azalma hızını her ay için %11 mU/ml olarak hesaplamışlardır (31). Çalışmamızda serum anti-Tg seviyesinin medyan yarılanma zamanını 5 (1-48) ay olarak saptadık.

Olguların anti-Tg seviyelerinin yarılanma ayları çok değişkenlik gösterdiği için rakamsal olarak yarılanma ayları ile değil, medyan yarılanma ayına göre 5. ayı kesme noktası olarak kabul edip, erken ve geç yarılananlar olarak 2 gruba ayırarak inceledik. Hastaları bu şekilde değerlendirdiğimizde çok sayıda özelliğin yarılanmanın geç veya erken olması üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığını, sadece ekstratiroidal yayılım gösteren olgularda

istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yarılanmanın geç olduğunu saptadık. Ekstratiroidal yayılım gözlenen 12 olgudan sadece birinde (%8,3) anti-Tg seviyesinin medyan süreden daha kısa sürede yarılandığı, buna karşın ekstratiroidal yayılım görülmeyen olgularda erken yarılanma oranının %54,7 oranında olduğu gözlemlendi. Yaş, cinsiyet, tümör boyutu, radyoaktif ablasyon, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, multifokalite, anti-TPO pozitifliği, TRAb pozitifliğinin yarılanma zamanında anlamlı farklılık yaratmadığı saptandı. Literatürde anti-Tg seviyesinin yarılanma zamanı ile diğer parametrelerin karşılaştırıldığı bir çalışma saptamadık.

Ernaga-Lorea ve ark. çalışmalarında tiroidektomi uygulanan papiller tiroid kanserli hastalardan (n=105) anti-Tg seviyesi normale gelen hiçbir hastada nüks izlenmediğini, antikor seviyesi %50'den fazla azalan 57 hastadan 5'inde (%8,7), %50'den az azalan 12 hastadan 2'sinde (%16,6), preoperatif değerine göre artış gösteren 7 hastadan 5'inde (%71,4) persistan/nüks hastalık saptadıklarını bildirmişlerdir (35). Spencer ve ark. total tiroidektomi ve radyoaktif ablasyon tedavisinden sonraki üç yılda anti-Tg seviyeleri önemli ölçüde düşüş gösteren hastalarda göstermeyen hastalara göre nüks oranının daha az olduğunu saptamışlar ve tümörsüz sağ kalımda anti-Tg seviyesindeki azalmanın anlamlı bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (52).

Bazı çalışmalarda ise anti-Tg negatifleşmesi ile hastalık nüksü arasında anlamlı ilişki kurulmadığı bildirilmiştir. Xu ve ark.'nın çalışmasında anti-Tg negatifleşmeyen 9 hastanın (%26,5) takibinde nüks izlenmezken, negatifleşen hastaların sadece birinde radyolojik olarak tespit edilebilen nüks gelişmişti (31). Çalışmadaki ortalama takip süresi bir yıldan biraz fazlaydı. Bu takip süresi görüntüleme yöntemleriyle nüks tespit etmek için çok kısa bir zaman dilimi olup daha uzun takip süresinde antikor negatifleşmeyen hasta grubunda gelişen nüks oranının daha doğru sonuç vereceği düşünüldü. Gorges ve ark.'nın çalışmasında da anti-Tg seviyesi normal aralığa gerilemeyen hasta grubunda nüks saptanmamıştı (49). Rubello ve ark.'nın çalışmasında preoperatif anti-Tg pozitiflik oranı çok düşük (%9,7) idi ve nüks

riski antikor pozitifliği ile ilişkili bulunmamıştı. Bu çalışmadaki nüks riskini artırıcı etkenin anti-Tg pozitifliği değil, ileri hastalık evresi olduğu öne sürülmüştür (18). Won ve ark.'nın çalışmasında persitan/nüks hastalık gelişen 56 hastada preoperatif anti-Tg pozitif imiş. İzlemlerinde bu hastaların 21'inde anti-Tg seviyesinde %50'den fazla azalma (%37,5), 16'sında %50'den az azalma (%28,5), 19'unda (%34) antikor seviyelerinde preoperatif döneme göre artma gözlemlenmişler (34).

Çalışmamızda nüks gelişen 5 (%5,6) hastanın anti-Tg seviyelerini ayrıntılı olarak değerlendirdik. Hastalardan birinde operasyon öncesinde normalin hemen üzerinde olan antikor seviyesi aylar içerisinde katlanarak arttı ve 48. ay sonrasında 3000 mU/L seviyelerinde stabil seyretti. Nüks saptanan iki hastanın operasyon öncesi dönemde antikor seviyelerinin yüksek idi ve izlemleri süresince antikor seviyelerinin yüksek olarak stabil seyrettiği görüldü. Hastalardan birinde operasyon sonrası uzun sürede olsa da antikor seviyesinin yavaş yavaş azaldığı ancak 72. aydan sonra aniden çok yüksek seviyelere çıktığı görüldü. Diğer hastada nüks görülmesine rağmen serum anti-Tg seviyesinin progresif olarak azaldığı ve 36. ay civarında normal aralığa kadar indiği görüldü.

Çalışmamızda nüks gelişmeyen hastalardaki anti-Tg azalma oranları kıyaslandığında nüks gelişen hastaların çoğunda antikor oranlarının azalmadığı bazıları ise belirgin şekilde arttığını gözlemlenmiştir. Bu nedenle antikor pozitif hastaların izleminde antikor seviyesinin artıyor olması, hatta azalmıyor olmasının hastalığın nüksü açısından önemli bir bulgu olduğunu gösterdik. Ancak bir hastamızda olduğu gibi antikor seviyesi azalan hastalarda da nadir de olsa nüks görülebileceği akılda tutulmalıdır. Sadece antikor pozitif hastaları çalışmaya aldığımız için antikor negatif hastalarda antikor izleminin kıymetli olup olmadığı hakkında yeterli yorum yapılamaz. Ancak rekürrens görülen bir hastamızda aylar içerisinde antikor seviyesinin çok düşük seviyelere inmesi ve sonrasında antikor seviyesinde belirgin artışın görülmesi, antikor negatif hastalarda da antikor pozitifliğinin saptanmasının rekürrens göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Anti-Tg seviye izlemi, diferansiyel tiroid kanserli hasta takibinde sadece anti-Tg pozitifliği bilinen

hastaların değil negatif olan hastaların takibinde de rekürrens göstergesi olarak kıymetli olabilir.

Operasyon sonrası serum anti-Tg seviyesini araştıran çalışmalarda metastaz veya nüks saptanmayan hastalarda anti-Tg seviyesinin düşmemesinin görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen mikrometastazlara bağlı olabileceği öne sürülmüştür (57). Diğer bir çalışmada foliküler dendritik hücrelerde aylarca veya yıllarca tespit edilemeyen miktarlarda olan tiroid otoantijenlerine bağlı olarak plazma B hücreleri tarafından tiroid otoantikörlerinin üretiminin devam ettiği ileri sürülmüştür (37).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasına bağlı olarak toplanan verilerin tüm hastalar için standart olmaması idi. Hastanemizde radyoiyot ablasyon tedavisinin uygulanmaması, radyoiyot ablasyon tedavisinin uygulanması gereken hastaların farklı hastanelere yönlendirilmiş olması, hastaların takiplerini başka bir merkezde devam ettirmesi ve takip bilgilerine ulaşmakta sorun yaşanması nedeniyle çalışmaya dahil edilen hasta sayısında kısıtlılık yaşandı. Anti-Tg negatif olan hastaların çalışmamıza dahil edilmemesi nedeniyle antikörün pozitiflik ve negatifliğinin tümör özellikleri ile ilişkisini tam anlamıyla değerlendiremedik. Hastaların ameliyat öncesi anti-Tg pozitifliğini hastane referans aralığına göre seçtik. Bu nedenle, düşük seviye antikör pozitifliği olan hastaları çalışmamıza dahil ederek medyan negatifleşme zamanını kısaltmış olabiliriz.

Sonuçlar

- Arşivimizden anti-Tg pozitif olarak seçtiğimiz diferansiye tiroid kanserli hastalarının %93'ü kadın idi. Anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanseri görülme oranı kadınlarda erkeklere göre yüksektir.
- Total tiroidektomi operasyonu sonrası hastaların büyük çoğunluğunda serum anti-Tg seviyelerinin hızla azaldığı görüldü. Hastaların medyan olarak 5 ay içerisinde antikör seviyelerinin yarılacağı saptandı.

- Çalışmamızda hastaların izlemleri süresince anti-Tg pozitifliğinin negatifleşme oranı %56,8 ve negatifleşme medyan zamanı 17 ay olarak bulundu.
- Yaşın, cinsiyetin ve tümörün patolojik özelliklerinin anti-Tg negatifleşmesinde rolü saptanmadı.
- Subtotal tiroidektomi yapılan hastaların büyük çoğunluğunda tamamlayıcı tiroidektomi yapılsa bile anti-Tg seviyesi genellikle belirgin azalmadı, stabil seviyede kaldı.
- Total tiroidektomi yapılan hastalarda radyoiodot tedavisi uygulanıp uygulanmamasının anti-Tg negatifleşmesinde rolü gözlenmedi.
- Anti-Tg negatifleşmesini olumsuz yönde etkileyen en önemli iki faktörün operasyon öncesi anti-Tg seviyesi ve lenf bezi metastazı varlığı olduğu saptandı.
- Anti-Tg seviyesinin yarılanma zamanını olumsuz etkileyen en önemli faktörün operasyon sırasında saptanan tümörün tiroid dışına yayılımı olduğu saptandı.
- Bulgularımız, diferansiye tiroid kanserli hastalarda kesitsel olarak ölçülen anti-Tg seviyesinin hastalığın prognozu hakkında bilgi vermediği savını destekledi.
- Tümör nüksü saptanan olguların büyük çoğunluğunda serum anti-Tg seviyesinin azalmadığı, bazılarında arttığı görüldü. Anti-Tg pozitif diferansiye tiroid kanserli olgularda operasyon sonrasında serum antikor seviyesinin azalmaması durumunda tümör nüksünün araştırılması gerektiği vurgulandı.
- Tümör nüksü saptanan bir olguda ise operasyon sonrası serum anti-Tg seviyesinin negatifleştiği görüldü. Anti-Tg negatifleşen olgularda nadir de olsa tümör nüksünün görülebileceği saptandı.
- Tümör nüksü saptanan bir olguda anti-Tg negatifleştikten aylar sonra antikor seviyesi belirgin artarak tekrar pozitifleşti. Anti-Tg negatif hastaların izleminde antikor pozitifleşmesinin tümör rekürrensini gösterebileceği görüldü.

- Bulgularımız operasyon öncesinde anti-Tg pozitifliği olan diferansiye tiroid kanserli hastaların izleminde serum tiroglobulin ölçümü yanında mutlaka serum anti-Tg ölçümünün de yapılması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara:2023.
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(10):839–47.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Dana FW, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–99.
4. Godlewska M, Banga PJ. Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer. *Biochimie*. 2019;160:34–45.
5. Misrahi M, Ghinea N, Sar S, et al. Processing of the precursors of the human thyroid-stimulating hormone receptor in various eukaryotic cells (human thyrocytes, transfected L cells and baculovirus-infected insect cells). *Eur J Biochem*. 1994;222(2):711–9.
6. Kamijo K. TSH-Receptor Antibody Measurement in Patients with Various Thyrotoxicosis and Hashimoto Thyroiditis: a Comparison of Two Two-Step Assays, Coated Plate ELISA Using Porcine TSH-Receptor and Coated Tube Radioassay Using Human Recombinant TSH-Receptor. *Endocr J*. 2003;50(1):113–6.
7. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol*. 2003;58(2):138–40.
8. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1121–7.
9. Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L, et al. Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with Total Thyroidectomy Without ¹³¹I Ablation. *Thyroid*.

- 2018;28(7):871–9.
10. Tamaki H. Thyroid carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005;32(4):561–5.
 11. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl. 7):vii110–9.
 12. Ferlay, J, Colombet, M, Soerjomataram, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer*. 2021; 149: 778– 789.
 13. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 Aug;121(2):197–202.
 14. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control*. 2006;13(2):89–98.
 15. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American association of Clinical Endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22(May):1–60.
 16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
 17. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, et al. Differentiated thyroid cancer—treatment: State of the art. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1–17.
 18. Rubello D, Girelli ME, Casara D, et al. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1990;13(9):737–42.
 19. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):97–105.
 20. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid

Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.

21. Tosun FC. Tiroit Sintigrafisi. *J Exp Clin Med*. 2013;29(4S):289–300.
22. Feldkamp, Joachim et al. “Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules.” *Deutsches Arzteblatt international* vol. 113,20 (2016): 353-9.
23. Poller DN, Johnson SJ, Bongiovanni M. Measures to reduce diagnostic error and improve clinical decision making in thyroid FNA aspiration cytology: A proposed framework. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(12):917–27.
24. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(5):658–65.
25. Rahman GA. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. *Oman Med J*. 2011;26(1):56–8.
26. Mazzaferri E, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: New paradigm using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer*. 2002;9(4):227–47.
27. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: Management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012.
28. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S150–60.
29. Klain M, Nappi C, Zampella E, et al. Ablation rate after radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate or high risk of recurrence: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(13):4437–44.
30. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocr Rev*. 1994;15(4):500–15.
31. Xu J, Bergren R, Schneider D, et al. Thyroglobulin antibody resolution after total thyroidectomy for cancer. *J Surg Res*. 2015;198(2):366–70.

32. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418–28.
33. Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, et al. Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre-and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J.* 2013;60(7):871–6.
34. Won GK, Jong HY, Won BK, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4683–9.
35. Ernaga-Lorea A, Hernandez-Morhain MC, Anda-Apinaniz E, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(6):740–4.
36. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(7):849–76.
37. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, et al. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(3):173–80.
38. Jo K, Kim MH, Ha J, et al. Prognostic value of preoperative anti-thyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Sep;87(3):292–9.
39. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998;83(12):2638–48.
40. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2003;88(4):1433–41.
41. Johnston LE, Tran CHS, Chang DC, et al. Sociodemographic Predictors of Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Results from the SEER Database. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:384707.
 42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
 43. Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, et al. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2016;45(1):4–9.
 44. Rosario PW, Carvalho M, Mourao GF, et al. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations before and after Ablation with ¹³¹I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid.* 2016;26(4):525–31.
 45. Mazurat A, Torroni A, Hendrickson-Rebizant J, et al. The age factor in survival of a population cohort of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2013;2(3):154–60.
 46. İleri F. Tiroid Kanserli Hastaların Tanısal Analizinin Retrospektif Olarak İncelenmesi (Uzmanlık tezi). Bursa:Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
 47. Liu Q, Yin M, Li G. Antithyroglobulin Antibody Variation During Follow-Up Has a Good Prognostic Value for Preoperative Antithyroglobulin Antibody-Positive Differentiated Thyroid Cancer Patients: A Retrospective Study in Southwest China. *Front Endocrinol.* 2021;12:774275.
 48. Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):343–9.
 49. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(1):49–55.

50. Reverter JL, Rosas-Allende I, Puig-Jove C, et al. Prognostic Significance of Thyroglobulin Antibodies in Differentiated Thyroid Cancer. *J Thyroid Res.* 2020.
51. Yamada O, Miyauchi A, Ito Y, et al. Changes in serum thyroglobulin antibody levels as a dynamic prognostic factor for early-phase recurrence of thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Endocr J.* 2014;61(10):961–5.
52. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(5):701–12.
53. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003;139:346–51.
54. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5566–75.
55. Rosario PWS, Fagundes TA, Purisch S. Treatment of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(6):855–60.
56. Sun D, Zheng X, He X, et al. Prognostic value and dynamics of antithyroglobulin antibodies for differentiated thyroid carcinoma. *Biomark Med.* 2020;14(18):1683–92.
57. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol.* 1988;119(3):373–80.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmamda emeği geçen başta tez danışmanım Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazımının her aşamasında bana destek olan ve fikirleriyle bana yol gösteren Uzm. Dr. Ensar AYDEMİR'e,

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana güvenen, hep yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Asistanlık hayatımı güzelleştiren, ihtiyaç duyduğum her anımda yanımda olan yol arkadaşlarım Dr. Ece ALTINKAYNAK, Dr. Melek MIZRAK ve Dr. Kübra BAHAR BAYKAN başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma,

Tanıştığımız günden itibaren her zorlukta desteğini ve şefkatini hissettiğim, birlikte büyüdüğüm, sevgili hayat arkadaşım Dr. Mert TÜRK'e

Hayatıma girdiği andan itibaren tüm günümü güzelleştiren, tez yazım sürecimde yanı başımdan hiç ayrılmayan kedim Karbon'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

4 Temmuz 1994 tarihinde Gaziantep'te doğdum. Lise eğitimimi Osmaniye Fen Lisesinde 2009-2012 yılları arasında tamamladım. Tıp eğitimimi 2012-2018 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 2019 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.