

Araştırma

TİROİD NODÜLLÜ HASTALARDA TİROİD ANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İlkay Kartal¹, Cumali Karatoprak², Kadir Kayataş², Abdulhamid Özdemir³, Refik Demirtunç⁴

Özet:

Giriş: Tiroid nodülünün bütün dünyada en sık nedeni iyot yetersizliği olarak kabul edilmekle birlikte günümüzde hangi moleküler mekanizmanın tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı bilinmemektedir. Çalışmamızda tiroid hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tiroid ultrasonografi sonucu nodül bulunanlar ile nodül bulunmayanlarda tiroid antikoru oranlarına bakmak ve tiroid antikorumunun tiroid nodül gelişimindeki rolünü araştırmak istedik.

Materyal-Metot: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran ve dosyasında bir nedenle tiroid ultrasonografisi(usg), tiroid fonksiyon testleri ve otoantikoru bakılmış hastalardan, 30 yaşını geçmiş, herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Tiroid antikoru ile nodül varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında nodülü olan hastaların 18'inde anti TPO normal, 4'ünde yüksek, kontrol grubunda ise 22 kişide normal 4 kişide yüksek saptanmıştır(p=0,79). Anti TG bakıldığında nodülü olanlardan 20 hastada normal, 3 hastada yüksek, kontrol grubunda 23 kişide normal, 2 ki-

şide yüksek bulunmuştur(p=0,56).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada tiroid nodüle ile tiroid otoantikorı arasında veya tiroid nodülü ile tiroid fonksiyon testleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, tiroid otoantikoru

THE ROLE OF THYROID AUTOANTIBODIES IN THE DEVELOPMENT OF THYROID NODULES

Summary:

Introduction: Although it is admitted that all the world's most common cause of goiter is iodine deficiency, today which molecular mechanism stimulate growth of only some of the follicle cells in the thyroid follicles is not known. We want to investigate the relationship between the individuals that have thyroid nodule as a result of ultrasound assessment and that do not have thyroid nodule who do not use any drug or have any thyroid disease, and to investigate the role of thyroid autoantibodies in the development of nodules.

Material-Method: Patients without any disease and drug use over 30 years of age whose thyro-

1- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Uzmanı

2- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İç Hastalıkları Uzmanı

3- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Radyoloji Asistanı

4- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İç Hastalıkları Doçenti, 3. İç Hastalıkları Klinik Şefi

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 25.02.2011-01.04.2011

id ultrasonography (ultrasound), thyroid function tests and autoantibodies were checked for any reason in Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, internal medicine and endocrinology clinic were included in the study.

Results: Regarding the relationship between the presence of thyroid nodules and antibodies, anti-TPO in 18 patients with nodules were normal and high in 4 patients, in the control group 22 normal and 4 high subjects ($p = 0,79$). Anti-TG in 20 patients with nodules were normal and high in 3 patients, in the control group 23 normal and 2 high subjects ($p = 0,56$).

Conclusion: In our study we didn't find a relationship between neither thyroid nodule with thyroid autoantibodies or thyroid nodule with thyroid function tests.

Key words: thyroid nodule, thyroid autoantibodies

Giriş ve amaç:

Tiroid nodülleri, tiroidin en sık görülen hastalığıdır. Nodüler guatr, tiroide tek bir nodül varsa soliter nodüler guatr, birden çok nodül varsa multinodüler guatr (MNG) şeklinde isimlendirilir. Tiroid nodüllerinin klinik önemi bu nodüllerin %4 ile 6,5'unda tiroid kanseri gelişme riskinin var olmasıdır. Tiroid nodülünün bütün dünyada en sık nedeni iyot yetersizliği olarak kabul edilmekle birlikte günümüzde hangi moleküler mekanizmanın tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı bilinmemektedir. En çok kabul edilen hipotezde tiroid stümülan hormonun (TSH) uzun süreli uyarısının tiroide büyümeye yol açtığıdır. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde; TSH etkisi ve tiroidi büyüten immunoglobülinler üzerinde durulmaktadır¹⁻³. Dokuz çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde 6-12 ay tiroksin (L-T4) tedavisi ile nodül çapında ortalama % 34 azalma olduğu belirtilmiştir. L-T4 tedavisinin otoimmün zeminde gelişen nodüllerde daha etkin olduğu ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar L-T4 verilerek TSH baskılanması ile nodül gelişimin gerilediği ve otoantikorların pozitif olduğu gruplarda yanıtın artması tiroid antikorlarının nodül gelişimindeki rolünü sorgulamayı

ve araştırmayı gerekli kılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda tiroid nodülü otoantikor ilişkisi daha çok hipotiroidisi olan hastalar üzerinden yürütülmüştür. Otoimmün tiroid hastalıklarının önemli bir kısmında tiroid otoantikorları yüksek bulunur. Otoimmün tiroid hastalıkların çoğunda nodüler veya diffüz guatr bulunduğu, bu hastalıklarda araştırılan nodül antikor ilişkisi sağlıklı sonuçlar vermeyecektir^{4,5}. Çalışmamızda tiroid hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tiroid ultrasonografi sonucu nodül bulunanlar ile nodül bulunmayanlarda tiroid antikorları oranlarına bakmak ve tiroid antikorlarının tiroid nodül gelişimindeki rolünü araştırmak istedik.

Materyal-Metot:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran ve dosyasında bir nedenle tiroid ultrasonografisi (usg), tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorları bakılmış hastalardan, 30 yaşını geçmiş, herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Yapılan çalışmalarda nodül gelişiminin yaşla arttığı, kadınlarda daha sık olduğu bilindiğinden benzer yaş ortalamaları ve cinsiyetler gözetilerek hastalar toplandı. Tiroid usg ile tespit edilen bütün nodüller 10 mm altı ve üstü olarak kaydedildi. Diffüz guatrı olanlar çalışmaya alınmadı. Tiroid dokusunda herhangi bir patoloji olmayanlar ise kontrol grubuna alındı. Anti tiroid peroksidaz (TPO) ve anti tiroglobulin (TG) sayısal dağılımının çok geniş olması nedeni ile sayısal veriler yerine cut of değerler alındı ve normal sınırlarda veya alt sınırdan düşük değerler normal, üst sınırı geçen değerler ise yüksek olarak kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların dosyalarındaki tiroid usg, TSH, serbest tetraiyodotronin (fT4), Anti TPO, Anti TG ile demografik özellikleri hasta takip formlarına kaydedildi.

İstatistiksel Analiz:

Bütün istatistik analizleri SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square test, dağılımın normal olduğu sayısal karşılaştırma-

Tablo 1: Hastaların demografik dağılım ve otoantikor ilişkisi

	Nodül (+)	Nodül(-)	P değeri
VKI (kg/m ²)	26,8±5,9	27,3±6,1	0,76
Yaş	47,3±10,8	42,6±9,5	0,11
TSH (uIU/ml)	1,59±0,84	2,26±2,97	0,77
fT4 (ng/dl)	0,86±0,12	0,81±0,15	0,20
Anti TPO(normal/yüksek)	18(%81) / 4 (%18)	22 (%84) / 4 (%15)	0,79
Anti TG(normal/yüksek)	20 (%87) / 3 (%13)	23 (%92) / 2 (%8)	0,56
Vucut kitle indeksi (VKİ), Tiroid stümlen hormon (TSH), Serbest tetraiyodotironin (fT4), Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO), Anti tiroglobulin (Anti TG)			

larda student T test, dağılımın normal olmadığı durumlarda Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. P değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmamıza 23 (8 Erkek /15 Kadın) tiroid nodülü olan hasta ile 26 (5 Erkek / 21 Kadın) sağlıklı kontrol grubu alınmış ve aralarında anlamlı bir cinsiyet farkı bulunmamıştır(p=0,218). Tiroid nodülü olan hastaların yaş ortalaması 47,3±10,8 yıl, sağlıklı kontrol grubunun 42,6±9,5 yıl olarak bulunmuş ve aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır(p=0,11). Tiroid nodüllü hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) (26,8 ± 5,9 kg/m²) ile kontrol grubunun VKİ (27,3 ± 6,1 kg/m²) arasında fark bulunmamıştır(p=0,76).

Nodülü olan hastalarda bakılan tiroid fonksiyon testlerinde TSH ortalaması 1,6±0,84 uIU/ml, sağ-

lıklı kontrol grubunda TSH ortalaması 2,27±2,9 uIU/ml olup aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır(p=0,77). Bakılan fT4 nodüllü hastalarda ortalama 0,86±0,12 ng/dl kontrol grubunda 0,81±0,15 ng/dl saptanmış olup iki grup karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır(p=0,20).

Tiroid otoantikorları ile nodül varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında nodülü olan hastaların 18'inde anti TPO normal, 4'ünde yüksek;

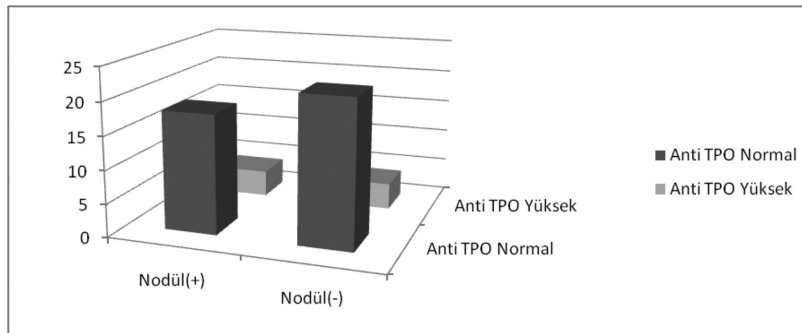
kontrol grubunda ise 22 kişide normal, 4 kişide yüksek saptanmıştır(p=0,79). Anti TG bakıldığında nodülü olanlardan 20 hastada normal, 3 hastada yüksek; kontrol grubunda 23 kişide normal, 2 kişide yüksek bulunmuştur(p=0,56). Her iki tiroid otoantikoru içinde nodülü olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(Tablo 1)(Grafik 1).

Tiroid nodülü olan hastalarda nodül çapı 10 mm den büyük olanlar ve küçük olanlar olarak gruplandırıldığında 10 mm den büyük nodülü olan 18 hastadan 13'ünde anti TPO normal 4 hastada yüksek saptanmışken 10 mm den küçük nodülü olan 5 hastanın 5'inde anti TPO normal düzeyde bulunmuştur. Veriler istatistiksel hesaplama için yeterli olmamıştır.

Tartışma:

Bu çalışma benzer yaş, cinsiyet, VKİ'ye sahip hastalarda tiroid nodülü gelişiminde tiroid antikorlarının rolü olabilir mi düşüncesi üzerine kurgulanarak yapıldı. Bu düşünce ile daha önceden çeşitli nedenlerle tiroid usg, tiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri yapılmış, en az 30 yaşında olan ve herhangi bir hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan, nodülü olan veya olmayan hasta-

Grafik 1: Tiroid nodülü ile Anti TPO ilişkisi



lardan oluşturuldu.

Sonuçlar değerlendirildiğinde benzer özelliklere sahip tiroid nodülü gelişen hastalar da tiroid otoantikorları ile tiroid nodülü gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bakılan Anti TPO ile nodülü olan ve olmayan hastalarda benzer sayılarda Anti TPO yüksekliğine rastlandı ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,79$). Benzer şekilde Anti TG ile tiroidde nodül gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,56$). Ancak nodüllerin çapı ile antikor düzeyi arasındaki ilişki sorgulandığında Anti TPO yüksek olan 4 hastada da nodül çapının 10 mm den daha büyük olduğu bulunmuş ancak istatistiksel olarak değerlendirmek için sayı yeterli olmadı. Bu konuda daha büyük çaplı çalışmaların yapılması durumunda ancak nodülün büyüklüğü ile antikor yüksekliği arasındaki ilişki açığa kavuşacaktır.

Bu bağlamda yapılan bir çalışmada Pedersen ve ark. tarafından 4649 otoimmün hipotiroidisi olan hastada tiroid otoantikorları, tiroid fonksiyon testleri ile tiroid büyümesi ve nodül arasındaki ilişki sorgulanmış. Tiroid volümü büyüklüğü ile otoantikorları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca tiroid nodülü ile anti TPO arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak cinsiyet ve yaş eşitlendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır⁶. Loy ve ark. nın haşimato tiroidi tanısıyla takipli 77 hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada tiroid dokusu yoğunluğu ile tiroid otoantikorları arasında ilişki bulunamamıştır⁷. Haksever ve ark. 141 ötiroid guatr, 68 hipertiroid ve 30 hipotiroid hastada anti TG ile anti TPO antikorları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Tiroid fonksiyonlarını göz önüne almadan tiroid büyüklüğü ve tiroid morfolojisine göre değerlendirme yapıldığında anti TG ve anti TPO pozitiflikleri bakımından farklılık saptamamışlardır⁸.

Anti TPO antikorları otoimmün hipotiroidi veya hipertiroidiyle anlamlı birliktelik gösterirken normal sağlıklı bir kişide bu antikorların negatif olması gerekir. Ancak toplumda % 10 kadar pozitiflik saptanır ki, bu durum altta subklinik bir tiroid hastalığı olduğunu düşündürür⁹. Bu subklinik tiroid

hastalığı tiroid nodülünün gelişiminde bu otoantikorların rolü olabilir mi düşüncesini oluşturmuş ve bu alanda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bu ilişkiyi gösterecek veriler elde edilememiştir. Yaptığımız çalışmada da tiroid nodülü ile otoantikor ilişkisi veya tiroid nodüle ile tiroid fonksiyon testleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak otoantikorlar ile tiroid nodül büyüklüğü arasındaki ilişki, otoantikor varlığında nodüllerin daha fazla büyüme eğiliminde olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüncüyü doğrulamak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- 1- Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: The thyroid 7th Ed: Brawerman LE, Utiger RD, New York Lippincott-Raven. 1996: 890-908.
- 2- Burgi U, Gerber H, Peter HJ. Transformation of normal thyroid into colloidal goiter in rats and mice. *Endocrinol* 1994; 135: 2688.
- 3- Steele, SR, Martin, MJ, Mullenix, PS, et al. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg* 2005; 140:981.
- 4- Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid*. 1995; 5(4):273-6.
- 5- Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4154-9.
- 6- Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perild H, Ovesen L, et al. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clinical Endocrinology Volume 62, Issue 6, 713-720, 2005.*
- 7- Loy M, Cianchetti M, E, Cardia F, Melis A, Bovi F, Mariotti S. Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound*. 2004; 32(3): 136-40.
- 8- Haksever N, özaydın M Sezer M, Tor H. Tiroid Morfoloji Tiroid Antikor İlişkisi. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 1999,5(4):434-438
- 9- Borget I, De Pourvoirville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:425.