



Orijinal Araştırma

Kronik Lenfositik Tiroidit Tanısı İçin Sadece Tiroid Peroksidaz Antikoru Bakmak Yeterli midir?

Emre Sedar Saygılı,¹ Banu Yılmaz Özgüven,² Feyza Yener Öztürk,¹ Tuba Oğuzsoy,² Sezin Doğan Çakır,¹ Seda Erem Basmaz,¹ Adnan Batman,¹ Yüksel Altuntaş¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: Son yıllarda kronik lenfositik tiroidit (KLT) tanısında otoantikor olarak sadece anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) bakılması önerilmektedir. Buna karşılık olarak Anti-tiroglobulin (Anti-Tg) pozitifliğinin önemini koruduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Bu ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için çeşitli nedenlerle tiroid cerrahisi geçirmiş hastaların, post-operatif patolojilerinde KLT saptananların otoantikor düzeylerinin retrospektif olarak incelenmesi planlandı.

Yöntem: Hastanemizde 2015-2017 yılları arasında çeşitli nedenlerle tiroid cerrahisi (total/subtotal tiroidektomi) geçiren, histopatolojik olarak KLT tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, ultrasonografik ve histopatolojik özellikleri incelendi. Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr nedeniyle opere edilenler çalışma dışı tutuldu. Hastalar antikor değerlerine göre seronegatif ve seropozitif olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar TPK (Tiroid papiller karsinomu) ve benign olarak da iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Ocak 2015 – Mart 2017 tarihleri arasında hastanemizde opere edilmiş 670 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uygun ve pre-operatif olarak otoantikor bakılmış olan 89 (83 kadın, 6 erkek) (yaş ortalaması 46.08±11.19 yıl) olgu tespit edildi. Anti-TPO pozitifliği 47 (%52.8), Anti-Tg pozitifliği 49 (%55.1) olguda saptanırken, sadece Anti-TPO pozitifliği 18 (%20.2), sadece Anti-Tg pozitifliği 20 (%22.5) olguda saptandı. Hastaların 22'si (%24.7) seronegatif idi. Seronegatif ve seropozitif grupların karşılaştırılmasında; seronegatiflik erkek hastalarda daha fazla görüldü (p=0.03). Seropozitif grupta tiroid stimulan hormon (TSH) istatistiksel olarak daha yüksek gözlemlendi (p=0.01). Tüm olguların 36 (%40.4)'sında TPK tespit edildi. Benign ve TPK grupları arasında yaş, tiroid fonksiyon testleri, antikor düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Olgularımızın hepsinin histopatolojik olarak KLT tanısı olmasına rağmen her iki antikor birlikte değerlendirildiğinde serolojik olarak %75.3 oranında tiroid otoimmünitesi gösterilebilmiştir. Sadece anti-TPO bakıldığında bu oran %52.8'e gerilemektedir. Bu durum göz önüne alındığında anti-Tg'nin otoimmünitenin gösterilmesinde önemini koruduğu düşünülmektedir. Bu ilişkiyi daha net olarak değerlendirebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Otoantikorlar; kronik lenfositik tiroidit; patoloji.

Atif için yazım şekli: "Saygılı E.S., Yılmaz Özgüven B., Yener Öztürk F., Oğuzsoy T., Doğan Çakır S., Erem Basmaz S., Batman A., Altuntaş Y. Is only Thyroid Peroxidase Antibody Sufficient for Diagnosing Chronic Lymphocytic Thyroiditis? Med Bull Sisli Etfal Hosp 2018;52(2):97-102".

Yazışma Adresi: Emre Sedar Saygılı, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 533 579 29 03 **E-posta:** dr.emresaygili@gmail.com

Başvuru Tarihi: October 24, 2017 **Kabul Tarihi:** December 18, 2017 **Online Yayınlanma Tarihi:** June 08, 2018

©Telif hakkı 2018 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfalthip.org

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Genel popülasyonda hipotiroidinin en sık nedeni kronik otoimmün tiroidit olarak tespit edilmektedir. Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmün tiroid ve kronik lenfositik tiroidit (KLT) birbirinin yerine kullanılan, aynı hastalığı ifade eden terimlerdir.^[1] Tiroid otoantijenlerine karşı self toleransın bozulması nedeniyle oluşan KLT'de kanda tiroid antijenlerine karşı oluşan otoantikolar bulunmaktadır. Tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı oluşan bu otoantikolar bu otoimmün tiroid hastalığının ana belirteçleri olarak kabul edilmektedir.^[1, 2]

Ancak tiroglobuline karşı oluşan anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikoların otoimmüniteyi ne kadar gösterdiği hakkında tartışmalar mevcuttur.^[3-5] 2003 yılında yayınlanan tiroid hastalıkları laboratuvar kılavuzunda otoimmün tiroid hastalığının tespiti açısından iyot yeterli bölgelerde anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) pozitif ise anti-Tg bakılması önerilmemektedir.^[3] 2017 TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) kılavuzunda KLT olgularının %95'inde anti-TPO pozitifliği olduğu, %5 olguda ise izole olarak anti-Tg pozitifliği bildirilmektedir.^[6] Ancak izole anti-Tg pozitifliğinin daha yüksek oranda bildirildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Ülkemizden yapılan tiroid otoantikolar sıklıklarının değerlendirildiği bir çalışmada izole anti-Tg pozitifliği %22,41 oranında tespit edilmiştir.^[7]

Ancak antikolar sıklık oranlarının popülasyonlar ve yaş gruplarına göre farklılıklar gösterebileceği bilinmektedir. Genel popülasyondaki prevalansı hayli değişkenlik göstermekle birlikte kadınlarda daha sık görülmektedir. 30-40 yaşlarındaki kadınlarda hastalık görülme sıklığı %12-15'lere kadar çıkabilmektedir.^[4, 8] Tiroid otoantikoları poliklonaldır^[9] ve genellikle immünoglobülin G1 (IgG1) veya IgG3 antikolarıdır, ancak herhangi bir alt sınıftan da olabilir ve bu nedenle kompleman fiksasyonu ve plasentayı geçme yetenekleri değişebilmektedir. Bazı Tg ve TPO antikoları tiroit hücrelerini in vitro olarak parçalayabilir ve bazı TPO antikoları TPO enzim aktivitesini inhibe edebilir,^[10, 11] ancak bu tür gözlemler tartışmalıdır.^[12] Bu otoantikoların poliklonal olması başlangıçta T hücreleri tarafından yapılan tiroid hasarına ikincil olarak meydana geldiklerini göstermektedir. İlk yapılan çalışmalar TPO antikolarının otoimmün tiroidit gelişiminde patojenik bir rol oynadığı hipotezini desteklemiştir.^[13]

Bununla birlikte TPO antikoları pozitif annelerden doğan bebeklerin normal tiroid glandlarının olması;^[14] TPO antikolarının patogeneze daha ziyade daha çok bir belirteç ve/veya bir risk faktörü olabileceğini gündeme getirmiştir.^[15] Ayrıca histopatolojik bulgularla anti-Tg'nin daha iyi ilişki gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.^[16]

Literatürde anti-Tg pozitifliğinin daha sık tespit edildiği çalışmalar olması nedeniyle^[7, 17] çeşitli nedenlerle tiroid

cerrahisi geçiren hastaların, postoperatif patolojilerinde lenfositik tiroidit saptananlarının retrospektif olarak tiroid otoantikolar titrelerinin incelenmesi planlandı.

Yöntem

Çalışmamız retrospektif, hastane bazlı bir çalışmadır. Hastanemizde 2015 Ocak- 2017 Mart tarihleri arasında çeşitli nedenlerle tiroid cerrahisi (total/subtotal tiroidektomi) geçiren ve histopatolojik olarak lenfositik tiroidit tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, ultrasonografik ve histopatolojik özellikleri incelendi. Graves, toksik multinodüler guatr nedeniyle opere edilenler, tiroid papiller kanser (TPK) dışındaki maligniteler çalışma dışı tutuldu. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır.

Anti-TPO, anti-Tg, fT3, fT4, tiroid stimulan hormon (TSH) ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) ile çalışılmıştır (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). TSH 0.005 µIU/mL analitik duyarlılık ile ölçülmüştür. Anti-Tg ölçüm aralığı 10-4000 IU/mL, anti-TPO ölçüm aralığı 5-600 IU/mL dir. Anti-Tg <115 IU/mL, anti-TPO <35 IU/mL negatif olarak kabul edilmiştir.

Eşlik eden KLT, diffüz / fokal lenfoplazmositik infiltrat, oksifilik hücreler, germinal merkezli lenfoid follikül ve normal tiroid dokusu içeren atrofik değişiklikler olarak tanımlanmıştır. TPK tanısı olan olgularda sadece tümör içine veya çevresine olan lenfositik infiltrasyon KLT olarak tanımlanmamıştır ve çalışma dışı tutulmuştur.

İstatiksel analiz

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Nümerik verilerden normal dağılıma uyan parametrik veriler student t testiyle, normal dağılıma uymayanlar ise Mann-Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler ki-kare testi ve Fischer Exact testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan verilerin ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hesaplamalarda SPSS 21.0 (SPSS inc, IL, USA) programı kullanılmıştır. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

2015 ocak - 2017 mart tarihleri arasında hastanemizde opere edilen 670 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çeşitli nedenlerle opere edilmiş ve histopatolojik olarak lenfositik tiroidit tanısı alan, preoperatif tiroid otoantikoları bakılmış olan 89 (83 kadın, 6 erkek) (yaş ortalaması 46.08±11.19 yıl) olgu tespit edildi. Anti-TPO pozitifliği 47 (%52.8), anti-Tg pozitifliği 49 (%55.1) olguda saptanırken, sadece anti-TPO pozitifliği 18 (%20.2), sadece anti-Tg pozitifliği 20 (%22.5) olguda saptandı (Tablo 1). Hastaların

22'sinde (%24.7) anti-TPO ve/veya anti-Tg negatif bulundu. Bu grup seronegatif KLT grubu olarak adlandırıldı. Tiroid otoantikörlerinden herhangi birisi pozitif olan olgular seropozitif olarak gruplandırıldı. Seronegatif ve seropozitif grupların karşılaştırılmasında, seronegatiflik erkek hastalarda daha fazla görüldü ($p=0.03$) (Tablo 2).

Tablo 1. Olgularımızın antikor sıklıklarının dağılımı

	Anti-Tg (-) sayı (%)	Anti-Tg (+) sayı (%)	Toplam sayı (%)
Anti-TPO (-)	22 (24.7)	20 (22.5)	42 (47.2)
Anti-TPO (+)	18 (20.2)	29 (32.6)	47 (52.8)
Toplam	40 (44.9)	49 (55.1)	89 (100)

($p=0.2$).

Seropozitif grupta TSH istatistiksel olarak daha yüksek gözlemlendi ($p=0.01$). Anti-TPO ile anti-Tg düzeylerinin korelasyon analizinde anlamlı ilişki tespit edilmedi. Malignite açısından iki grup arasında fark görülmedi.

Tiroid papiller karsinomu (TPK) tüm olguların 36 (%40.4)'sında tespit edildi. 36 TPK'in, 21'i (%58.3) papiller mikrokarsinom, 15'i (%41.7) 1 cm'den büyük papiller karsinomdan oluşmaktaydı. Lenf nodu metastazı olguların 5 (%13.9)'ünde mevcuttu. Multisentrisite malign olguların 19 (%52.8)'ünde mevcuttu. Hastalar patoloji sonucu TPK ve benign olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, gruplar arasında yaş, tiroid fonksiyon testleri, antikor düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 3).

Tablo 2. Seronegatif ve seropozitif grupların karşılaştırılması (Seronegatif grup: anti-TPO ve anti-Tg negatif, Seropozitif grup: anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitif)

	Seronegatif grup (n=22)				Seropozitif grup (n=67)				p
	Ortalama	Standart sapma	Median	Min-Maks	Ortalama	Standart sapma	Median	Min-Maks	
Yaş (yıl)	46.09	13.20	43	28-72	46.07	10.57	47	19-72	0.9*
Serbest T3(pg/mL)	3.41	0.55	3.26	2.71-4.55	3.09	0.44	3.17	1.72-3.9	0.07*
Serbest T4 (ng/dL)	1.21	0.16	1.25	0.88-1.46	1.21	0.29	1.17	0.69-2.62	0.9*
TSH (μ U/mL)	1.99	1.16	1.96	0.39-4.25	3.05	1.76	2.82	0.65-9.65	0.01†
Anti-TPO (IU/ml)	13.28	7.37	11.23	5-30.53	165.27	160.78	125	5-517	0.01†
Anti-Tg (IU/ml)	35.66	25.93	30.05	10.45-109.2	269.22	178.78	267.5	12.6-546	0.01†
Cinsiyet (kadın/erkek)	18/4				65/2				0.03‡
Malignite (var/yok)	9/13				27/40				0.57‡

*Student- T Testi; †Mann-Whitney U Testi; ‡Ki-Kare Testi.

Tablo 3. Tiroid Papiller Karsinomu ve Patolojisi Benign olan grupların karşılaştırılması

	Benign (n=53)				Tiroid Papiller Karsinomu (n=36)				p
	Ortalama	Standart sapma	Median	Min-Maks	Ortalama	Standart sapma	Median	Min-Maks	
Yaş (yıl)	47.91	11.21	47	21-72	43.39	10.77	45	19-72	0.06*
Serbest T3(pg/mL)	3.18	0.54	3.17	1.72-4.55	3.16	0.41	3.16	2.4-4.07	0.8*
Serbest T4 (ng/dL)	1.22	0.31	1.21	0.69-2.62	1.20	0.18	1.19	0.88-1.58	0.6*
TSH (μ U/mL)	2.57	1.55	2.35	0.39-9.65	3.10	1.84	3.03	0.52-7.09	0.08†
Anti-TPO (IU/ml)	145.74	172.97	45.82	5-517	101.15	118.50	34.49	5-430.2	0.07†
Anti-Tg (IU/ml)	209.52	190.00	147.1	11.89-546	214.37	181.22	193.75	10.55-545	0.9†
Cinsiyet (kadın/erkek)	51/2				32/4				0.17‡
Anti-TPO (pozitif/negatif)	29/24				18/18				0.41‡
Anti-Tg (pozitif/negatif)	28/25				21/15				0.38‡
Seropozitif/ Seronegatif grup	40/13				27/9				0.57‡

*Student- T Testi; †Mann-Whitney U Testi; ‡Ki-Kare Testi.

Tartışma

Çalışmamızda olgularımızın hepsinin histopatolojik olarak lenfositik tiroidit tanısı olmasına rağmen yaklaşık 4 hastanın birinde hem anti-Tg, hem de anti-TPO negatif saptanmıştır. Hashimoto tiroiditlerinin histolojik olarak tespit edilme oranı, yalnızca serolojik testlerle tanı konan kronik tiroidit olgularından oldukça yüksektir.^[18] Yüksek sensitiviteli ölçüm metotları olmasına rağmen bazı hipotiroid hastalarda bu antikolar tespit edilememektedir.^[19] Bu hastaların çoğunda ultrasonda hipoekoik tiroid paterini gözlenmesi nedeniyle seronegatif otoimmün tiroidit (SN-OİT) olarak sınıflandırılmaktadır.^[20] SN-OİT prevalansı toplum tabanlı çalışmalarda %5 olarak tahmin edilmektedir.^[19] Günümüzde kullanılan ultrasensitif TSH ölçüm metotları nedeniyle daha fazla subklinik hipotiroidisi vakası tespit edilmeye başlanmıştır. Bu nedenle seronegatif vakaların da tespit edilme sayısının artması beklenmektedir.^[8, 21] SN-OİT klinik olarak seyri hakkında fazla çalışma bulunmamaktadır.

Olgu grubumuzda %20 oranında sadece anti-Tg yüksekliği bulundu. Toplum tabanlı çalışmalarda bu oran %5 olarak belirtilmektedir. Histopatolojik bulgularla ile anti-Tg daha iyi kolerasyon gösterebilmektedir.^[16] Tiroid hastalığı olmaksızın sağlıklı gruplarda anti-Tg prevalansının yaşla birlikte artabileceği belirtilmektedir. Ancak tiroid hastalığı öyküsü olmayan yaşlı olguların dahil edildiği bir otopsi çalışmasında anti-Tg pozitifliği ile lenfositik infiltrasyonun arttığı gösterilmiştir.^[16] Opere edilmiş tiroid papiller karsinomlu hastaların takibinde tiroglobulin bakılırken, anti-Tg ölçümünün önemi bilinmektedir. Ancak tiroid otoimmünitesini göstermek açısından serum anti-Tg düzeylerinin ölçümünün klinik faydası üzerine son yıllarda tartışmalar mevcuttur. Amerika'da yapılan NHANES III çalışmasında anti-TPO negatif olanların, sadece anti-Tg pozitifliği %3 oranında bulunduğu ve tiroid hastalığı gelişimi açısından risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir.^[4] Bu çalışmadan sonra iyot yeterli bölgelerde TSH yüksekliği olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığını göstermek için anti-Tg'nin faydalı bir belirteç olmadığı öne sürülmüştür.^[5, 22] Ancak aynı durumun iyot yetersiz bölgeler için geçerli olmadığı belirtilmiştir. İyot yetersiz bölgelerde özellikle noduler guatrı olanlarda otoimmünitenin gösterilmesinde anti-Tg'nin faydalı olduğu belirtilmiştir.^[3] Ülkemiz halen orta ciddi derecede iyot eksikliği bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Sofra tuzlarının iyotlanması sonrası şehir merkezlerinde bu sorun çözülmüş gibi olsa da kırsal bölgelerde sorun devam etmektedir.^[6] Anti-Tg pozitifliğe ek olarak aviditesinin de ayrıca önemli olduğu belirtilmektedir. Anti-Tg pozitif olan ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidisi olan olguların takibinde Anti-Tg aviditesi daha yüksek ol-

çülenlerde hipotiroidiye progresyonun daha sık olduğu da gösterilmiştir.^[23]

Çalışmamızda antikor titreleri ile tiroid papiller karsinom arasında ilişki gözlenmemiştir. KLT ile papiller tiroid karsinomu arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda ilişki gösterilmişken, bazı çalışmalarda ise ilişki olmadığı tespit edilmiştir.^[24] Tiroidektomi çalışmalarında maligniteyle pozitif kolerasyon bulunurken, toplum tabanlı ince iğne aspirasyonu ile yapılan biyopsi çalışmalarında anlamlı kolerasyon bulunmamıştır. Kronik inflamasyonun epitel hücrelerinde malign transformasyona neden olabileceği belirtildiği gibi,^[25] tersine lenfositik infiltrasyonun kanser geciktirici immunolojik yanıt oluşturduğu, koruyucu etkisi olabileceği ve prognoz açısından olumlu katkılar sağladığının belirtildiği yayınlar da mevcuttur.^[24, 26-28]

Cerrahi öncesi hastaların birçoğunun antikor düzeyleri merkezimizde bakılmamıştır. Bu nedenle çalışmaya dâhil edilen hastalar toplam opere edilen hasta sayısına göre oldukça azdır. Bu olgu sayımızı kısıtlayan ana faktördür. Diğer bir kısıtlılık nedeni ise çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır. Bu ilişkiyi daha net olarak değerlendirebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Subklinik hipotiroidinin giderek arttığı günümüzde tedavinin kime verileceği konusunda antikor pozitifliği ve seviyeleri yol gösterici olabilmektedir.^[29, 30] Seronegatif hasta sayısının da giderek artması beklendiğinden kime tedavi verileceği konusunda bazı hastalarda arada kalılabilmektedir. Çalışmamızda her iki antikorun da benzer oranda pozitifliği saptanmıştır. Her iki antikor birlikte değerlendirildiğinde serolojik olarak %75.3 oranında tiroid otoimmünitesi gösterilebilmiştir. Tek antikor bakıldığında bu oran %50 civarına gerilemektedir. Bu gruplarda otoimmünitenin gösterilmesi açısından sadece anti-TPO bakıldığında yaklaşık hastaların %25'i gözden kaçırılmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında anti-Tg'nin otoimmünitenin gösterilmesinde önemini koruduğu düşünülmektedir.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: The study was approved by the Local Ethics Committee.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – E.S.S.; **Tasarım** – E.S.S., F.Y.Ö.; **Kontrol** – Y.A.; **Materyal** – B.Y.Ö., T.O.; **Veri toplama ve/veya işleme** – E.S.S., T.O., S.E.B., S.D.Ç., A.B.; **Analiz ve/veya yorumlama** – E.S.S., B.Y.Ö.; **Kaynak taraması** – E.S.S., T.O., S.E.B., S.D.Ç., A.B.; **Yazan** – E.S.S., B.Y.Ö., F.Y.Ö.; **Kritik revizyon** – Y.A.

Kaynaklar

- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–55.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99–107.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3–126.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
- Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993;153:862–5.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2017. p. 8, 115.
- Atmaca M, Tuzcular Vural E, Gonenc I, Arslan ME. Positivity rates of thyroid antibodies (anti-TPO and anti-TG) in patients with thyroid disorders. *Jour Turk Fam Phy* 2016;7:6–15.
- O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:97–104.
- McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:335–46.
- Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1700–5.
- Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T, Hosoya T. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol* 1991;85:459–63.
- Chin HS, Chin DK, Morgenthaler NG, Vassart G, Costagliola S. Rarity of anti- Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3937–40.
- Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003;148:1–9.
- Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1980;96:385–9.
- Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:405–13.
- Arai T, Kurashima C, Utsuyama M, Sawabe M, Ito H. Measurement of anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase antibodies using highly sensitive radioimmunoassay: an effective method for detecting asymptomatic focal lymphocytic thyroiditis in the elderly. *Endocr J* 2000;47:575–82.
- Jammah AA, Alshehri AS, Alrakhis AA, Alhedaithy AS, Almadhi AM, Alkwai HM, et al. Characterization of thyroid function and antithyroid antibody tests among Saudis. *Saudi Med J* 2015;36:692–7.
- Poropatich C, Marcus D, Oertel YC. Hashimoto's thyroiditis: fine-needle aspirations of 50 asymptomatic cases. *Diagn Cytopathol* 1994;11:141–5.
- Takamatsu J, Yoshida S, Yokozawa T, Hirai K, Kuma K, Ohsawa N, et al. Correlation of antithyroglobulin and antithyroid-peroxidase antibody profiles with clinical and ultrasound characteristics of chronic thyroiditis. *Thyroid* 1998;8:1101–6.
- Baker JR Jr, Saunders NB, Wartofsky L, Tseng YC, Burman KD. Seronegative Hashimoto thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to the thyroid. *Ann Intern Med* 1988;108:26–30.
- Bülöw 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:713–20.
- Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;37:154–62.
- Zhang Y, Gao Y, Li M, Xie L, Huang Y, Gao Y, et al. Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol* 2010;161:65–70.
- Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:474–82.
- Büyükaşık O, Hasdemir AO, Yalçın E, Celep B, Sengül S, Yandakçı K, et al. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? *Endokrynol Pol* 2011;62:303–8.
- Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3421–4.

27. Anand A, Singh KR, Kushwaha JK, Hussain N, Sonkar AA. Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood. *Indian J Surg Oncol* 2014;5:199–204.
28. Besler E, Çitgez B, Aygün N, Köksal HM, Celayir MF, Mihmanlı M, et al. The clinicopathological factors influent on central and lateral neck lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2015;49:25–30.
29. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health* 2017;23:55–62.
30. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–28.