

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TOKSİK ADENOM NEDENİYLE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ  
ALANLARDA HİPOTİROİDİ GELİŞİMİNİN TAHMİNİNDE MAKİNE ÖĞRENİMİ  
MODELLERİNİN KULLANIMI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Müge ERDEM ÇAĞI

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Ersen Karakılıç

Dr. Öğretim Üyesi Duygu Sıddıkoğlu

Çanakkale 2023

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOKSİK ADENOM NEDENİYLE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ  
ALANLARDA HİPOTİROİDİ GELİŞİMİNİN TAHMİNİNDE MAKİNE ÖĞRENİMİ  
MODELLERİNİN KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge ERDEM ÇAĞI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ersen Karakılıç

Dr. Öğretim Üyesi Duygu Sıddıkoğlu

Çanakkale 2023

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübe ile bana yol gösteren, huzurlu bir asistanlık hayatı geçirmemi sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT' a, Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK' a, Prof. Dr. Dilek OĞUZ' a, Doç. Dr. Lokman KORAL' a, Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI' ya, Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAMIŞ' a, Dr. Öğr. Üyesi Serkan BAKIRDÖĞEN' e, Dr. Öğr. Üyesi Celal ACAR' a, Doç Dr. Özge KURTKULAĞI' na,

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen, bana endokrinolojiyi sevdiren, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocam Doç. Dr. Ersen KARAKILIÇ' a,

Tez yazma sürecimde bana yardımcı olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Duygu Sıddıkoğlu'na,

Pandemi başta olmak üzere zor çalışma şartlarını bile kolaylaştıran, desteklerini hep hissettiğim, ihtiyacım olan her anımda yanımda olan ve birlikte çalışmayı çok özleyeceğim Dr. Aslı KUYUCU ve Dr. Özlem GÜVEN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, eğitim hayatımda desteklerini bir an olsun esirgemeyen canım annem Selmin ERDEM'e, canım babam Mehmet ERDEM'e, canım kardeşim Mine ERDEM SEVGİLİ'ye,

Tanıştığımızdan günden beri bana desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Özkan ÇAĞI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müge ERDEM ÇAĞI

## ÖZET

### Toksik Adenom Nedeniyle Radyoaktif İyot Tedavisi Alanlarda Hipotiroidi Gelişiminin Tahmininde Makine Öğrenimi Modellerinin Kullanımı

**Giriş ve Amaç:** Toksik nodüllerin tedavisinde kullanılan radyoaktif iyot tedavisi sonrasında istenmeyen bir etki olarak hipotiroidi gelişebilmektedir.

Çalışmamızın amacı toksik adenom tanılı hastalarda radyoaktif iyot(RAI) sonrası hipotiroidiyi öngörebilecek faktörlerin makine öğrenmesi yöntemleri yardımıyla araştırmaktır.

**Gereç ve Metod:** 2014-2023 yılları arası toksik adenom tanısıyla RAI tedavisi almış 166 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Veriler konvansiyonel istatistiksel yöntemler ve makine öğrenmesi modelleri ile incelendi ve yöntemlerin tahmin performansları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların yaş ortancası 68 idi. Bu hastaların %61.4 ü kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların ortanca takip süresi 21 aydı. Tedavi sonrası vakaların %30.7'sinde (n=51) hipotiroidi geliştiği; %62 (n=103) vakada ötiroidi sağlandığı; %7.2 (n=12) vakada hipertiroidi durumunun devam ettiği görüldü. Remisyona giren vakaların %92.8'inin ilk bir yıl içinde ve hipotiroidlilerin %85'inin ilk 10 ay içerisinde geliştiği saptandı.

Hipotiroidi gelişen grubun (17.6 ml) tiroid hacmi, ötiroidi (25.3 ml) ve hipertiroidi (31.5) gruplarından düşüktü ( $p < 0.002$ ). Hipotiroidiyi öngörme üzerine yapılan lojistik regresyon analizinde tiroid hacminin (OR=1.876; 95% GA 0.942-3.734;  $p=0.073$ ) azalması ve TSH'ın (OR 0.941; 95% GA 0.904-0.978;  $p=0.002$ ) artışının hipotiroidi gelişim riskini arttırdığı saptandı. Makine öğrenme yöntemlerinin lojistik regresyona göre daha iyi performans gösterebileceği saptandı. Performans metriklerinin eş zamanlı değerlendirilmesinde en başarılı modelin Naive Bayes olduğu ve bunu Random Forrest'ın izlediği gözlenmiştir. ATİ kullanımı ve TSH düzeyleri Naive Bayes modelinde anlamlı değişkenler olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda TA nedeniyle RAİ verilmesinin %30 oranında hipotiroidiye yol açtığını ve bunun sıklıkla ilk yıl içerisinde gerçekleştiğini saptadık. Çalışmamız da makine öğrenme modellerinin klasik yöntemlere göre RAİ sonrası hipotiroidiyi daha iyi tahmin edebileceğini gösterdik. Tiroid hacmi, TSH düzeyi ve anti-tiroid ilaç kullanımı hipotiroidiyi öngörebilecek anlamlı değişkenler olarak saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertiroidi, hipotiroidi, iyodin-131, hiperfonksiyonel tiroid adenomu, makine öğrenimi, yapay zeka



## ABSTRACT

### **Predicting Hypothyroidism Development in Toxic Adenoma Patients Undergoing Radioactive Iodine Treatment Using Machine Learning Models**

**Introduction and Objective:** Hypothyroidism can develop as an undesired effect following radioactive iodine (RAI) treatment for toxic nodules. Our study aims to identify factors predicting post-RAI hypothyroidism in patients diagnosed with toxic adenoma using machine learning methods.

**Materials and Methods:** We analyzed 166 patients diagnosed with toxic adenoma who received RAI treatment from 2014 to 2023. Data were assessed using conventional statistical methods and machine learning models, with method performance comparisons.

**Results:** Patients had a median age of 68; 61.4% were female. Median follow-up was 21 months. Post-treatment, 30.7% (n=51) developed hypothyroidism, 62% (n=103) achieved euthyroidism, and 7.2% (n=12) remained hyperthyroid. Remissions mostly occurred within the first year (92.8%), with 85% of hypothyroidism cases developing within the initial 10 months.

The hypothyroid group (17.6 ml) had a smaller thyroid volume compared to euthyroid (25.3 ml) and hyperthyroid (31.5 ml) groups ( $p < 0.002$ ). Logistic regression indicated reduced thyroid volume (OR=1.876; 95% CI 0.942-3.734;  $p = 0.073$ ) and increased TSH (OR 0.941; 95% CI 0.904-0.978;  $p = 0.002$ ) raised hypothyroidism risk. The performance of machine learning was better than that of logistic regression. Naive Bayes (NB) was the most successful model, followed by Random Forest (RF). Anti-thyroid medication use and TSH levels were NB's significant variables.

**Conclusion:** Our study found that RAI treatment for toxic adenoma resulted in hypothyroidism in 30% of cases, often within the first year. Machine learning models may better predict post-RAI hypothyroidism. Thyroid volume, TSH level, and anti-thyroid medication usage were significant predictors for hypothyroidism.

**Keywords:** Hyperthyroidism, hypothyroidism, iodine-131, hyperfunctioning thyroid adenoma, machine Learning, artificial Intelligence

# İÇİNDEKİLER

İç kapak	
Teşekkür	iii
Özet ve anahtar sözcükler	iv
İngilizce özet (Abstract ve key words)	vi
İçindekiler	vii
Kısaltmalar	ix
Şekiller dizini	x
Tablolar dizini	xi
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1 Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.2 Tiroid Bezinin Histolojisi	6
2.3 Tiroid Bezinin Fizyolojisi	7
2.3.1 Tiroid Hormon Salınımı ve Sentezi	7
2.3.2 Tiroid Hormon Sentezinin Kontrolü	9
2.3.3 Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması	9
2.4 Tiroid Fonksiyon Testleri ve Değerlendirilmesi	11
2.5 Tiroid Bezinin Görüntülenmesi	13
2.5.1 Tiroid Ultrasonografisi	13
2.5.2 Tiroid Sintigrafisi	14
2.6 Hipertiroidi	17
2.6.1 Tanım	17
2.6.2 Epidemiyoloji	17
2.6.3 Etyoloji	17
2.6.4 Semptom ve Bulgular	18
2.6.5 Tanı	21
2.7 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr	22
2.7.1 Tanı	23
2.7.2 Tedavi	25
2.7.2.1 Radyoaktif İyot Tedavisi	26
2.7.2.2 Cerrahi Tedavi	27
2.7.2.3 Diğer Tedaviler	28
2.8 Makine Öğrenimi ve Tıp Alanında Makine Öğrenimi Modelinin Kullanımı	29
3.Gereç ve Yöntem	33
3.1 İstatistiksel Analiz	34
3.2 Makine Öğrenim Modeli	35
4.Bulgular	41
4.1 Genel Bulgular	41
4.2 Tanı Gruplarının Bulguları	44
4.3 Kaplan Meier Analizi	43

4.4 Tedavi Sonuç Gruplarının Bulguları	47
4.5 Lojistik Regresyon Analizi ve Diğer Makine Öğrenim Modelleri	49
5.Tartışma	52
6.Sonuç ve Öneriler	59
7.Kaynaklar	60





## KISALTMALAR

I: İyodür

I<sup>123</sup>: İyot 123

I<sup>125</sup>: İyot 125

I<sup>131</sup>: İyot 131

99m-Tc: Teknesyum 99m

A.: Arteria

Anti-TG: Tiroglobulin antikoru

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

ATİ: Antitiroid ilaç

BT: Bilgisayarlı tomografi

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

LTA:Lazer Termal Ablasyon

MMI: Metimazol

ML:Makine öğrenimi (machine learning)

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu

PTU: Propiltiourasil

RAİ: Radyoaktif iyot

RAIU: Radyoaktif iyot uptake

RFA:Radyofrekans ablasyonu

sT3: Serbest triiyodotironin

sT4: Serbest tiroksin

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TA: Toksik adenom

TG: Tiroglobulin

TNG: Toksik nodüler guatr

TMNG: Toksik multinodüler guatr

TPO: Tiroid peroksidaz

TRAb: TSH reseptör antikoru

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

YZ: Yapay Zeka

V.: Vena

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1:</b> Tiroid Bezinin Anatomisi	4
<b>Şekil 2.2:</b> Tiroid Bezinin Kanlanması	5
<b>Şekil 2.3:</b> Tiroid Bezinin Histolojisi	6
<b>Şekil 2.4:</b> Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımı	8
<b>Şekil 2.5:</b> Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması	13
<b>Şekil 3.1:</b> Performans Metrikleri	40
<b>Şekil 5.1:</b> İncelenen hastaların remisyona girme sürelerin Kaplan Meier analizi ile değerlendirilmesi	45
<b>Şekil 5.2:</b> İncelenen hastaların hipotiroidiye girme sürelerin Kaplan Meier analizi ile değerlendirilmesi	46
<b>Şekil 5.3:</b> Tedavi sonucuna göre tiroid hacimlerinin karşılaştırması	48
<b>Şekil 5.4:</b> Makine öğrenim modellerinin performanslarının karşılaştırılması	51

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> Sintigrafi Endikasyonları	16
<b>Tablo 2:</b> Hipertiroidi Nedenleri	18
<b>Tablo 3:</b> Hipertiroidi Semptom ve Bulguları	21
<b>Tablo 4:</b> RAIU'ine göre Tirotoksikoz Sınıflandırması	24
<b>Tablo 5.1:</b> Altta yatan nedene göre hipertiroidili hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri	42
<b>Tablo 5.2:</b> Tedavi sonrası sonuç gruplarının karşılaştırması	48
<b>Tablo 5.3:</b> Makine öğrenim modellerinin performans metriklerinin karşılaştırması	50

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi tiroid bezinden fazla hormon sentez ve salgısıyla karakterize iken tirotoksikoz kaynağından bağımsız olarak fazla miktarda tiroid hormonunun oluşturduğu klinik bulgulara denir(1). Tirotoksikoz subklinik veya aşikar olabilir. Hipertiroidizm prevalansı Avrupada %0.8, ABD'de %1.3; aşikar hipertiroidi prevalansı ise Avrupada %0.5-0.8, ABD'de %0.5 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir ve sıklığı yaş ile artmaktadır(2). Tirotoksikoz tanısı tiroid fonksiyon testlerine dayanarak konulur. Anamnez ve fizik muayene bulguları tirotoksikozla uyumlu olan hastalarda ilk istenecek laboratuvar testi tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) olmalıdır(3). Aşikâr hipertiroidide TSH baskılı, sT4 ve sT3 yüksektir. TSH baskılı iken sT4 ve sT3 testlerinin normal olduğu duruma subklinik tirotoksikoz denir. Bezde üretimin arttığı durumlarda (hipertiroidi) sT3 yüksekliği daha belirgin iken yıkıma bağlı nedenlerde sT4 artışı daha ön plandadır.

Hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığıdır (GH) (4). Toksik nodüler guatr (TNG) GH'ndan daha az görülmesine rağmen sıklığı iyot eksikliği olan bölgelerde ve ilerleyen yaş ile birlikte artar. Hipertiroidi için 3 temel tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu seçenekler antitiroid ilaçlar(ATİ), radyoaktif iyot(RAİ) tedavisi ve cerrahidir. Her üç tedavi seçeneği GH'nın tedavisinde uygulanabilir iken, TA ve TMNG tanılı hastalarda ATİ ile kür sağlanamayacağından bu hastalar için RAİ tedavisi veya cerrahi tedavi daha kesin bir seçenek olacaktır(5).

RAİ tedavisi güvenli ve uygun maliyetli olup TA' u olan seçilmiş hastalar için ilk seçenek tedavi olabilir. Hasta tercihinin yanı sıra ileri yaş, eşlik eden komor-biditelerin fazlalığı ve diğer cerrahi endikasyonlarının olmaması RAİ tedavisi için tercih sebebidir(6).

Radyoiyot oral olarak solüsyon veya kapsül şeklinde uygulanır. Tiroid dokusuna sodyum-iyot symporter (NIS) aracılığıyla girer ve tiroid dokusunda hızla konsantre olur, haftalar içerisinde otonom nodüllerin destrüksiyonu sonucu doku hasarına neden olur(7). TA' lu hastalarda GH'dan farklı olarak RAİ

tedavisinden sonra çoğu hastanın ötiroid kalması beklenir. Bunun nedeni RAİ'un sadece hiperfonksiyone nodüllerde birikmesidir(7). Ancak RAİ tedavisinden sonra hipotiroidi istenmeyen bir etki olarak karşımıza çıkabilir. Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan RAİ tedavisinin etkinliğini değerlendiren birçok klinik çalışma bulunmaktadır, ancak hipotiroidiye yol açan faktörler net olarak aydınlatılamamıştır. Bu faktörlerin saptanması hipotiroidi komplikasyonunun azalmasına yardımcı olabilir.

Bu nedenle biz bu çalışmamızda Çanakkale bölgesinde TA ve TMNG tanısı ile ilk kez RAİ tedavisi alan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Daha önce bu konuda yaptığımız çalışmada klasik istatistiksel yöntemleri kullanmıştık. Bu çalışmamızda hasta sayısı ve takip süresini uzatarak yapay zeka kullanarak bu konuyu tekrar araştırdık. Yapay Zeka (YZ), öğrenme, yargıya varma, sınıflanma ve yaratma gibi insana özgü becerileri makine yardımıyla yapan algoritmalar bütünüdür. Bu algoritmalar sayesinde YZ insan zekasını taklit etmeye çalışmaktadır. Sağlık alanında verilerin ulaşılabilir-liği ve artışı, başarılı YZ uygulamalarını mümkün kılmıştır(8). Tıp alanında YZ uygulamaları, potansiyel beklentileri ve umut vadeden geleceği nedeniyle büyük ilgi görmekte, gittikçe artan yoğunlukta kullanım alanı bulmaktadır(9). Makine öğrenimi de yapay zekâ teknolojisinin bir alt dalıdır ve yeni geliştirilen tahmin etme kolaylıkları sağlayan gelişmiş istatistiksel yöntemlerdir.

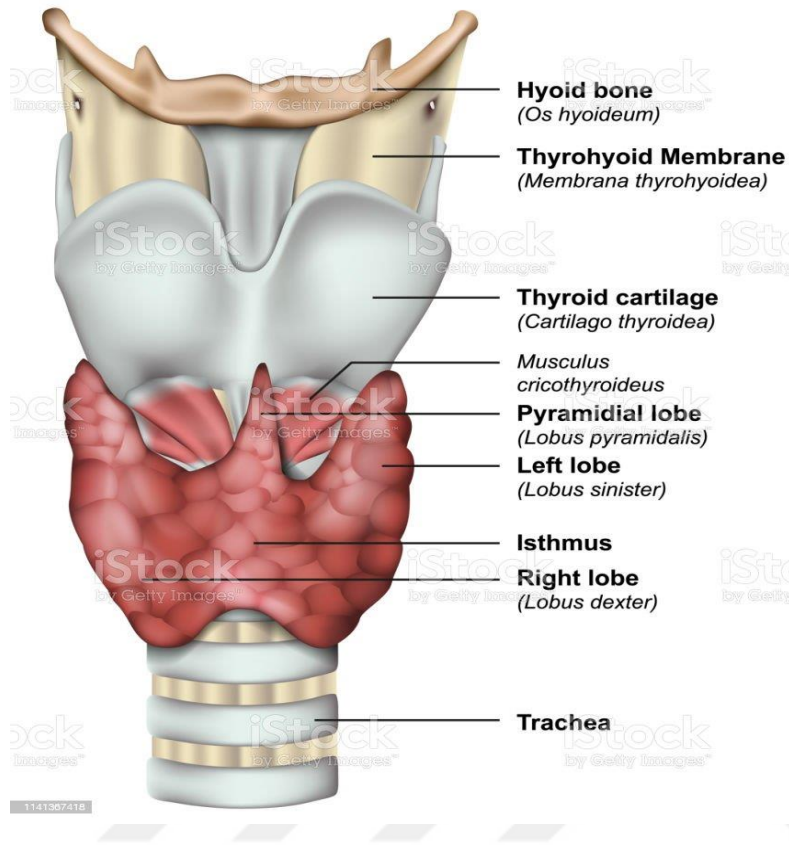
Çalışmamızın amacı TA larda post-RAİ hipotiroidiyi öngörebilecek faktörlerin makine öğrenmesi yöntemleri yardımıyla araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi, embriyoda farinks tabanındaki foramen çekumdan mezodermal invajinasyondan köken alır ve burada trakeanın önüne inerek erişkinde lateral lobları oluşturacak şekilde iki dala ayrılır. Lateral loblar isthmus aracılığıyla birleşir. Bu göç nedeniyle tiroid dokusu tiroglossal kanal boyunca ya da onun ötesinde, dil tabanından mediastene kadar ektopik olarak bulunabilir(10).

Erişkinde tiroid bezi krikoid kıkırdak ve trakeal halkaları sararak, sternohyoid ve sternotiroid kasların arkasında yer alır. Larengeal kıkırdağın altında bulunur ve tipik olarak C5(servikal)-T1(torakal) vertebra seviyelerine karşılık gelir(11). Her bir lateral lob yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2-3 cm kalınlığındadır. İsthmus ise 2 cm genişliğinde, 2 cm yüksekliğinde ve 2 ila 6 mm kalınlığındadır. Sağlıklı erişkin bireylerde tiroid bezinin ağırlığı ortalama 15-20 gramdır(12).Tiroid bezinin anatomisi Şekil 2.1'de verilmiştir.

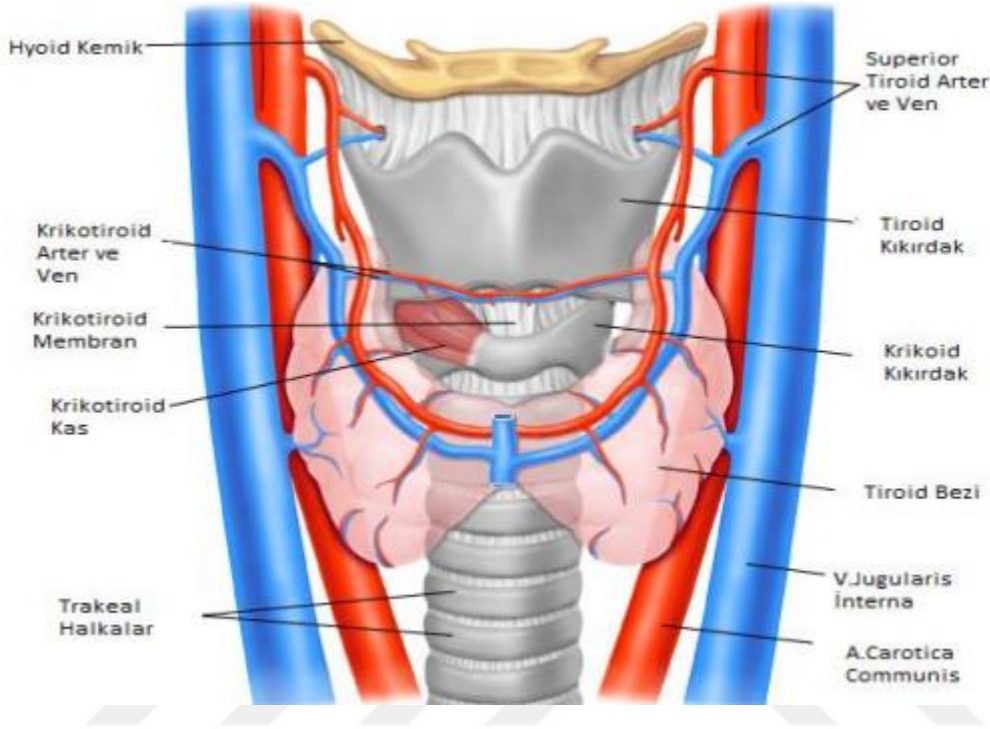


**Şekil 2.1:**Tiroid bezinin anatomisi(13)

Posterior tiroid kapsülü pretrakeal fasyaya bağlı olduğu için yutkunma ile bez yükselir ve alçalır. Bu sayede inspeksiyona ve palpasyona olanak sağlar.

Zengin bir kanlanmaya sahip olan tiroid bezi superior ve inferior tiroid arterlerden beslenir. Arteria(a.) thyroidea superior, carotis externa'nın ilk dalıdır. A. thyroidea inferior, subklavian arterden kaynaklanan trunkus tiroservikalis'in bir dalıdır. Bu zengin kanlanma sayesinde tirotoksikoz durumlarında üfürüm duyulabilir hatta trill palpe edilebilir. Tiroid bezi vena(v.) thyroidea superior, v. thyroidea media ve v. thyroidea inferior aracılığıyla drene olur. V. thyroidea superior ve v. thyroidea media kıvrımlı bir yol izler ve boynun her iki tarafındaki v. jugularis interna' ya açılır. V.thyroidea inferior ise manubriumun hemen

arkasında yer alan subklavian ven veya brakiosefalik venlere açılır(10).Tiroid bezinin kanlanması Şekil 2.2'de verilmiştir.



**Şekil 2.2:**Tiroid bezinin kanlanması(14)

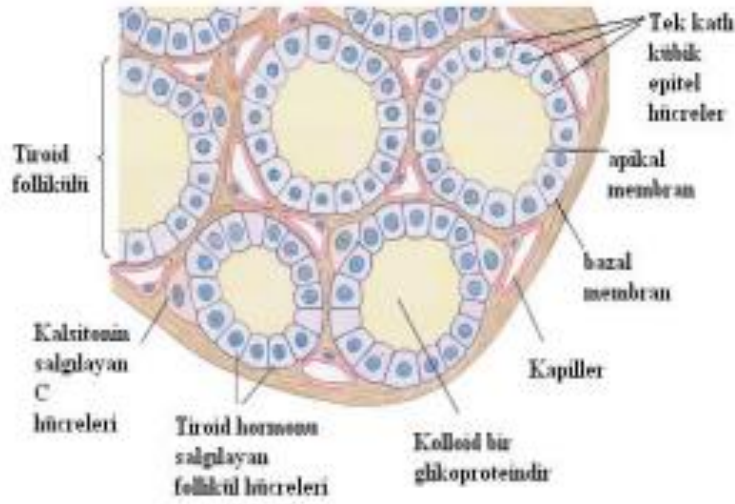
Tiroid bezinin lenfatik drenajı, derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal nodlara gerçekleşir. Paratrakeal ve derin servikal nodlar, özellikle istmus ve inferior lateral loblardan lenfatik drenaj alır. Tiroid bezinin üst kısımlarının drenajı superior pretrakeal ve servikal nodlara olur(13).

Tiroidin innervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler superior, media ve inferior servikal ganglion-lardan gelir ve tiroidi besleyen damarlara eşlik ederek beze ulaşırlar. Parasem-patik lifler vagus kaynaklı olup, kardiyak ve laringeal dallar ile tiroide ulaşırlar(11).



## 2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Histolojik olarak tiroid bezi follikül olarak isimlendirilen hücrelerden oluşur. Her bir follikül tek sıra küboidal epitelyal hücreler ile çevrilidir ve bu hücreler proteinöz bir madde olan tiroglobulin (TG) sentezlerler. TG, follikül hücresi duvarındaki mikrovilluslar aracılığı ile follikül boşluğuna salınmaktadır. Burada tiroid hormonları depolanır. Tiroid bezinde görülen diğer bir hücre grubu ise parafoliküler hücreler ya da tiroid medüller C hücreleri ismi verilen hücrelerdir. Parafoliküler hücreler kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonin hormonunu sentezlemektedirler.(14) Tiroid bezinin histolojisi Şekil 2.3'de verilmiştir.



**Şekil 2.3:** Tiroid bezinin histolojisi

## 2.3 Tiroid Bezinin Fizyolojisi

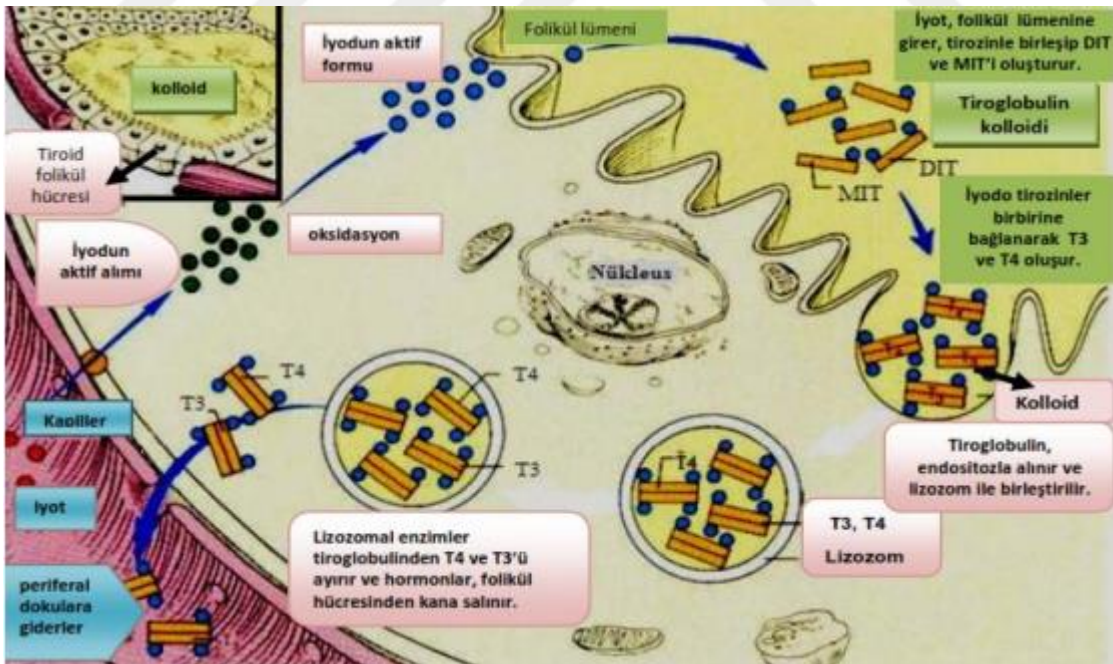
### 2.3.1 Tiroid Hormon Salınımı ve Sentezi

Tiroid folliküler hücrelerinin başlıca üç görevi vardır. Bu görevler; bir glikoprotein olan TG'yi sentezlemek, iyodun depolanması ve taşınması, TG'de bulunan hormonların sentezi ve dolaşıma katılmasını sağlamaktır. Tiroid bezinden iki aktif hormon üretilmektedir. Bunlar: triiyodotironindir (T3) ve tetraiyodotironin (T4). Revers triiyodotironin (rT3) ise metabolik olarak inaktif olan formdur(15)

Tiroid hormonlarının sentezi 6 ana basamaktan oluşur; iyodürün bazal membrandan aktif taşınması(yakalama-trapping), iyodürün oksidasyonu ve TG'deki tirozil uçlarına bağlanması(organifikasyon), iyodotirozin moleküllerinin TG içinde T3 ve T4 iyodotironinlerini oluşturmak için çiftler halinde bağlanması(coupling-eşleşme), TG'nin pinositozu ve proteolizi ardından serbest iyodotironinler ve iyodotirozinlerin dolaşıma salınması, tiroid hücresinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve serbest kalan iyodun korunması ve tekrar kullanılması, T4 ve T3 ün tiroid içinde 5'deiyodinasyonu(16).

Tiroid hormonlarının üretilmesi için günlük yaklaşık 150 µg iyoda gereksinim duyulur. Diyet, iyodun en önemli kaynağıdır. Diyetle alınan iyodat (IO<sub>3</sub><sup>-</sup>) veya iyodid (I) şeklindeki iyot gastrointestinal sistemden emilir ve ekstraselüler sisteme dağılır(17). Dolaşım bulunan iyot tirosite, sodyum-iyodid simporter (NIS) ile aktif olarak alınır. Enerjisini bir Na-K ATPaz'dan alan membran bağımlı NIS tiroid bezinin plazmadan 30-40 kat yüksek konsantrasyonda serbest iyot tutmasını sağlar. NIS etkisi fizyolojik olarak TSH ve patofizyolojik olarak GH'nda bulunan TSH-reseptör uyaran antikoru (TRAB) tarafından uyarılır. Fazla miktarda alınan iyot ise iyot otheregülasyon göstergesi olarak NIS aktivitesini ve NIS gen ekspresyonunu baskılar(16).

I tirosit içinde tiroid peroksidaz(TPO) aracılığıyla katalizlenen bir reaksiyonla hızla  $H_2O_2$  ile oksitlenir. Meydana gelen reaktif ara ürün organifikasyon olarak isimlendirilen bir işlem aracılığıyla monoiyodotirozin (MIT) ve diiyotirozin (DİT) rezidüleri oluşturmak üzere, tiroglobulin içinde bulunan tirozil rezidülerine kovalent bağ ile bağlanır. Tiroid peroksidaz ayrıca MIT ve DİT rezidülerinin birleşmesini de katalizler, böylece T4 ve T3 oluşur. İki DİT molekülünün birleşmesi sonucu T4; bir DİT bir MIT molekülünün birleşmesi sonucu T3 oluşur. T4 ve T3, tiroglobulinin proteolizinden sonra salgılanır. Bu süreç aşırı miktarda I alınımıyla inhibe edilebilir (13).Plazmada bulunan T4, tiroid bezinden salgılanır. T3'ün ise % 80'i ekstratiroidal dokularda T4'ün deiodinasyonu ile oluşmaktadır.Şekil 2.4'te tiroid hormon sentez ve salınımı özetlenmiştir.



Şekil 2.4:Tiroid hormon sentez ve salınımı(18)

### 2.3.2 Tiroid Hormon Sentezinin Kontrolü

Tiroid bezi hipotalamus - hipofiz aks ile kontrol edilir. TSH salınımının kontrolü, hipotalamusun median eminens ve paraventricüler nükleus-undan yoğun olarak salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından sağlanır. TRH salınımı pulsatildir, yarı ömrü ise ortalama üç dakikadır. TRH uyarısı, fosfolipaz c- fosfoinozid yolu ile reseptör aktivasyonu yaparak TSH salınımını uyarır. Tiroid hormon seviyelerindeki yükseklik negatif feedback oluşturur ve tiroid hormon reseptörü vasıtasıyla TRH ve TSH'yi baskılar. Dopamin, glukokortikoidler ve somatostatin de yüksek dozda bulunduğunda TSH'yi baskılar(19).

Folikül hücrelerinin bazolateral yüzünde TSH reseptörleri bulunur. TSH salgılandıktan sonra tiroid hücre membranında TSH reseptörüne bağlanarak G protein – adenilsiklaz – cAMP yolunu aktive eder. Hücre içi cAMP artışı iyodun hücre içine alımını, TG iyodinasyonunu, T3 ve T4 sentezini artırır(16).

### 2.3.3 Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması

Tiroid hormonları kanda plazma proteinlerine bağlı bulunur. Yalnızca T4'ün % 0.04'ü ve T3'ün % 0.4'ü plazmada serbest halde bulunur(10).

Tiroid hormon transportunda başlıca 3 protein görev alır. Bunlar; tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumindir. Bu proteinler serumda tiroid hormonlarının transportundan ve dokular içinde tiroid hormonlarının uygun şekilde dağılımından sorumludurlar. Plazmada bulunan T4'ün büyük kısmı (% 99.98) TBG ve diğer plazma proteinlerine bağlıdır. Serbest T4'ün kandaki düzeyi yaklaşık 2 ng/ml'dir ve yarılanma ömrü

6-7 gün-dür. T3'ün ise daha az miktarı (% 99.8) plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bu nedenle T3'ün etkisi T4'e göre daha hızlı başlar ve yarılanma ömrü 25- 30 saattir (20).

Tiroid hormonları böbrek, karaciğer ve diğer dokularda konjugasyon ve deiyonidasyon ile glukoronidlere metabolize olurlar. Düzenleyici birimlerdeki veya hedef hücrelerdeki, tiroid hormonlarının birbirlerine dönüşümünü ve onların yıkımını sağlayan iyodotironin deiyodinaz enzimleridir. Tiroksinin etkili olabilmesi ve hücreye girmesi için aktif hormon T3'e dönüşümü 5' deiyodinaz enzimleri ile sağlanır. Üç tip deiyodinaz (D1, D2 ve D3) enzimi vardır.(21)

D1; enzimi karaciğer, dalak ve diğer dokularda bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamasıdır. Tirotoksikozda artan deiyodinaz aktivitesi propiltiourasil tarafından yok edilir.

D2; beyin ve hipofizde yer alır. Asıl fonksiyonu merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 seviyesini sabit tutmaktır. Propiltiourasilden etkilenmez. Dolaşımdaki T4'e karşı hassastır. Serum T4 düzeyi yükseldiğinde, enzim yoğunluğunu düşürerek beyni artmakta olan T3 etkisine karşı korur.

D3; plasenta ve fetusde bulunur. Fonksiyonu T4'i biyoinaktif olan rT3'e, T3'ü de biyoinaktif olan 3, 3' diiyodotironine çevirerek fetus ve beyni T4'de olan ani değişikliklere karşı korumaktır

Tiroid hormonları; karaciğerde glukoronidlere konjuge olarak safraya atılırlar. Bağırsaklardan geçerken konjugatlar hidrolize olur ve küçük miktarda T3 ve T4 geri emilir. Geri kalan büyük kısmı dışkı ile atılır(20).

## 2.4 Tiroid Fonksiyon Testleri ve Değerlendirilmesi

Tiroid hastalıkları başlıca serum TSH, serum total T3 ve T4, serum serbest T3 ve T4, tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), anti-tiroglobulin antikorları (anti-TG), TRAB, TG testleriyle değerlendirilir

Tiroid disfonksiyonundan açısından şüpheli semptomu olmayan bir bireyde tiroid hastalığı açısından tarama için yalnızca TSH bakılması yeterlidir. Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle tiroid hastalıklarının taranmasında TSH ilk bakılan testtir (22).

TSH düzeyi yüksek saptanır ise veya hastanın hipotiroidi ilişkili semptom/bulguları var ise ek olarak sT4 düzeyi; TSH düzeyi düşük saptanır ise veya hastanın hipertiroidi ilişkili semptom/bulguları var ise ek olarak sT4 ve sT3 düzeylerine bakılması tanı konulması için uygun olacaktır(2).

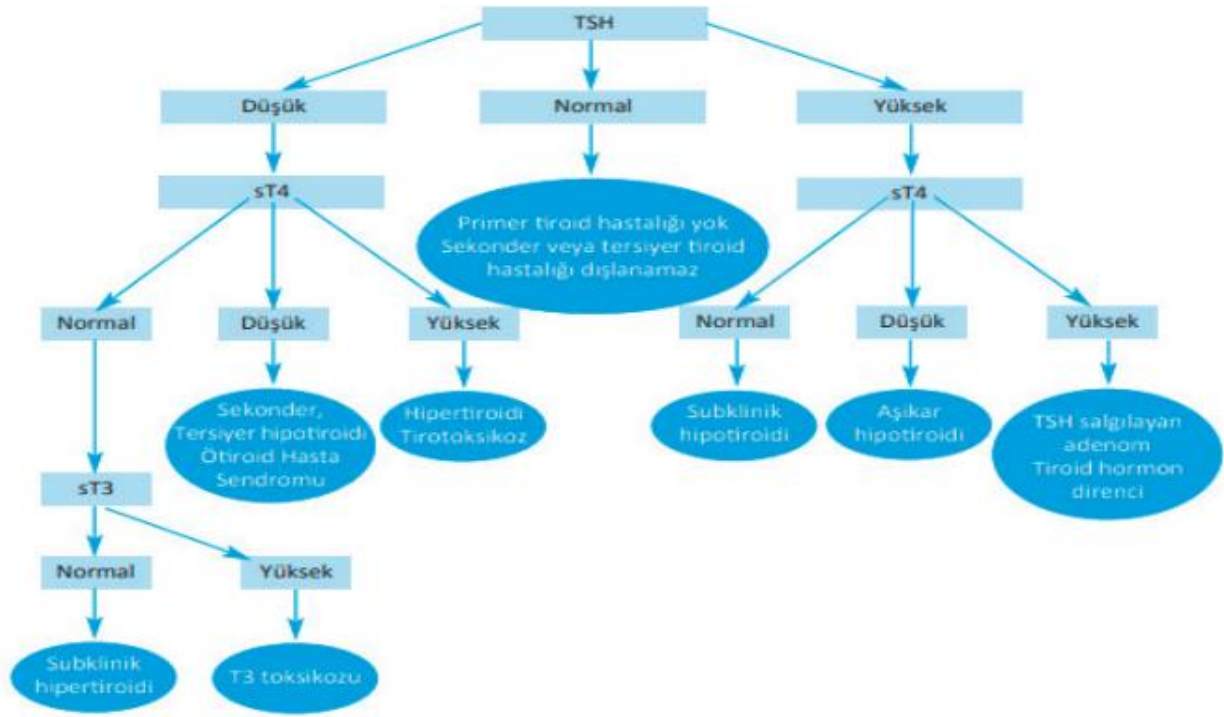
TSH sekresyonu sirkadiyen bir ritim izlemektedir. Plazma TSH düzeyleri sabahın erken saatlerinde en yüksek değerlerde saptanır; akşam saatlerinde ise düşme eğilimine girer. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 0,95 ila 2 mU/mL arasında olabilir(23). Bu nedenle TSH ölçümlerinin standardizasyonu açısından sabah saatlerinde ölçüm yapılması önerilir. TSH'nin normal değerleri-nin ne olması gerektiği konusundaki tartışma devam etmektedir. Genel görüş birliği TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mU/mL arasında olmasıdır(2). Fakat yaşla birlikte TSH değerinin fizyolojik olarak yükseleceği unutulmamalıdır. Bu nedenle yaş gruplarına göre TSH'nin normal sınırlarının bilinmesinde fayda vardır. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5 uncu persentil) 3.5 mU/mL. 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/ mL'dir. Yaşla birlikte TSH artışının adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür(23).

Tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri çeşitli hastalıklar veya ilaçlara bağlı olarak değiştiğinden veya tiroid hormonlarının plazma proteinlerine

bağlanma afiniteleri değişkenlik gösterdiğinden, total T4 ve total T3 ölçümleri tanı koyarken yanıltıcı olabilir. Bu nedenle klinik kullanımda immünometrik yöntemlerle ölçülen sT4 ve sT3 değerlerinin tanı amaçlı kullanımı daha uygun olmaktadır.

Otoimmün tiroid hastalığında serumda bazı otoantikolar bulunur. Anti-TPO ve anti-TG kronik tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, GH'nda %60-90 oranında pozitifdir. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede rutin olarak bu antikorların ölçümü önerilmemekle birlikte otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) tanısında kullanılabilirler(24). Tek başına TG'e karşı antikorların gelişimi nadir olduğundan, sadece TPO antikorunun ölçülmesi akıllıca olacaktır. Düşük derecede anti-TG titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda da rastlanabilir. Bu sebeple OİTH'de rutin anti-TG bakılması önerilmez. Sadece klinik olarak OİTH düşünölen anti-TPO negatif hastalarda tanıya katkı sağlar. Tiroid kanseri takibinde ise anti-TG varlığı, TG ölçümlerini etkileyeceği için rutin olarak TG ile birlikte mutlaka anti-TG bakılması gereklidir

Ayrıca ötiroid kadınların yaklaşık %5-15'i ve ötiroid erkeklerin %2'den fazlasında tiroid antikorları mevcuttur; bu bireylerde tiroid disfonksiyonu gelişme riski artmıştır(25).Şekil 2.5'te Tiroid Fonksiyon Testlerinin yorumlanması özetlenmiştir.



**Şekil 2.5:** Tiroid Fonksiyon Testlerinin yorumlanması(2)

## 2.5. Tiroid Bezinin Görüntülemesi

### 2.5.1 Tiroid Ultrasonografisi

Yüzeysel anatomik yerleşimi sayesinde tiroid bezi sonografi ile kolayca görüntülenebilir. Her ne kadar tanısal açıdan sınırlı olsa da tiroid bezinin değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemidir. USG (ultrasonografi) ile tiroid bezinin boyutu, tiroid lezyonları tespiti, parankim ekosunun dokümantasyonu ayrıntılı olarak tanımlanır ve mevcut ise anatomik varyasyonların örneğin piramidal lob ve tiroglossal kanal lezyonların tanısı konur. Renkli doppler USG görüntüleme ile de vasküler akım değerlendirilir. Değerlendirme çevredeki yumuşak doku, lenf nodları ve damarların sonografisi ile birleştirilmelidir. US 2 mm'ye kadar olan lezyonların tanınmasında olanak



sağlar. Tiroid USG malignite açısından riskli tiroid nodülleri ve servikal lenf nodlarının ince iğne aspirasyonu (İİA) işleminde kılavuz görevi yapması açısından oldukça önemlidir.

USG ile tiroid hacmi hesaplanmasında aşağıdaki elipsoid formül kullanılır:  $\text{Volüm(ml)} = \text{Derinlik(cm)} \times \text{Genişlik(cm)} \times \text{Uzunluk(cm)} \times \pi/6$

Tiroid US raporlarında malignite risk sınıflaması ile tiroid lezyonlarının USG özelliklerine göre ayrıntılı tanımlanması tahmini kanser riskinin belirlenmesinde en güvenli değerlendirme şeklidir(26).

Nodüllerde malignite açısından belirleyici özellikler şunlardır:

1. Ekojenite (veya ekoların yoğunluğu) ,
2. Mikrokalsifikasyonlar (noktasal ekojenik odaklar)
3. Düzensiz veya infiltratif kenar ,
4. İçerik (solid veya kistik)
5. Şekil (transvers görüntüde uzunluğunun genişliğinden fazla olması)
6. Büyüklüğü

Bütün bu özelliklerin prediktif değeri çok değişkendir. Tek bir sonografik özelliğin varlığında sensitivite ve spesifite sırası ile %83 ve %74 olup birden fazla şüpheli özellik varlığında malignite ihtimali daha da artmaktadır.(27)

Tiroid nodüllerinde malignite olasılığını değerlendirmek ve biyopsi yapılacak nodülleri belirlemek için değişik risk sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. İlk olarak 2009 yılında Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) tanımlanmış; 2011 ve 2013 yıllarında modifiye edilmiştir(28).

## 2.5.2 Tiroid Sintigrafisi

NİS bir integral plazma zarı glikoproteinidir ve tiroid dokusunda tiroid hormon sentezi için ilk basamak olan l'ün tiroid foliküler hücrelerine aktif taşınmasına aracılık eder. Tiroid hormonları, omurgalılarda iyot içeren tek

hormonlardır(29). I, T3 ve T4'ün temel bir bileşeni olduğundan tiroid hormon üretimi beze yeterli miktarda iyodür sağlanmasına bağlıdır. NİS ayrıca tükürük bezleri, mide mukozası ve emzirmede meme dokusu dahil diğer dokularda aktif I - taşınmasına aracılık eder. NİS'nin mide mukozası ve tükürük bezlerindeki fonksiyonel önemi bilinmemekle birlikte, emzirmede NİS, I - 'nin süte translokasyonuna aracılık eder ve bu anyonu emziren yenidoğanın kendi tiroid hormonlarını biyosentezlemesi için hazır hale getirir(30).

Tiroidin NİS yoluyla I- biriktirme yeteneği, uzun süredir tiroidin radyoiyodür ile tanısal sintigrafik görüntülemesinin temelini sağlamış ve hiperfonksiyonel tiroid dokusunu hedef alıp tahrip etmek için terapötik dozlarda radyoiyodür için etkili bir araç olarak hizmet etmiştir(31).

NIS hedefli radyofarmasötikler ile tiroid sintigrafisi foliküler tiroid hücrelerinin fokal ya da diffüz patolojilerinin saptanması ve lokalizasyonu amacıyla kullanılabilir.

Tiroid bezi iyot radyoizotoplarını ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) selektif olarak transport eder bu özelliği tiroidin görüntülenmesine ve radyoaktif işaretleyicilerin tutulumunun kantitatif tespitine imkan sağlar. Ek olarak  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) ya da  $^{18}\text{F}$ - florodeoksiglukoz ( $^{18}\text{F}$ -FDG) gibi spesifik radyofarmasötikler seçilmiş vakalarda benign/malign tiroid nodüllerinin ayrımı için kullanılabilir(32,33).

Tiroid bezindeki fizyolojik iyot metabolizması göz önüne alındığında  $^{123}\text{I}$ -sodyum iyodür( $^{123}\text{I}$ -)'ün NİS fonksiyonu ve tiroid hormon sentezi sırasında iyodür organifikasyonunun değerlendirilmesinde ideal radyofarmasötik olduğu düşünülmektedir(2).  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sodyum perteknetat ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) ise iyotu farmakolojik olarak taklit ederek NIS aktivitesi ile tiroid folikül hücrelerinde konsantre edilir, ancak organifiye olmaz ve enjeksiyondan 30 dakika sonra tiroidden temizlenir(2)

99mTcO<sub>4</sub>; 123I- ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli ve daha kısa yarı ömürlü olmasına ek olarak tiroidi yüksek radyasyon dozuna maruz bırakmadan daha yüksek aktiviteler uygulanabilmesine olanak sağladığı için daha sık tercih edilen ajan haline gelmiştir. Tiroid sintigrafisi endikasyonları ve rölatif kontrendikasyonları tablo 1'de özetlenmiştir(34,35).

<b>SİNTİGRAFİ ENDİKASYONLARI</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Tiroid bezinin boyutunun ve yerleşiminin değerlendirilmesi</li><li>2. Aşkar ya da subklinik hipertiroidizm etyolojisinin araştırılması</li><li>3. Tiroid nodüllerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesi</li><li>4. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi sıcak nodüllerin değerlendirilmesi</li><li>5. İndetermine* biyopsi sonucuna sahip tiroid nodüllerinin benign bir otonom nodül olup olmadığının araştırılması</li><li>6. İndetermine* biyopsi sonucuna sahip hipofonksiyone tiroid nodüllerinin malignite riskinin değerlendirilmesi (99mTc-sestamibi ve 18F-FDG)</li><li>7. Tiroid ektopileri ve konjenital hipotiroidizm değerlendirilmesi</li></ol>
<b>SİNTİGRAFİ RÖLATİF KONTRENDİKASYONLARI</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Gebelik durumu</li><li>2. Emzirme</li></ol>

(\*indetermine sitoloji önemi belirsiz foliküler lezyon veya önemi belirsiz atipi (Bethesda Klas III) ve foliküler neoplasm (Bethesda Klas IV)'ı kapsamaktadır)

### **Tablo 1**

Tiroid sintigrafisi 99mTcO<sub>4</sub> 'ın intravenöz enjeksiyonunu takiben 15-20. Dakikada; 123I-'ün enjeksiyonu sonrası 2-6. saatte ve 24. Saatte ya da 99mTc-

sestamibi enjeksiyonu sonrası 10-30. Dakikada birden fazla düzlemsel görüntülemelerden oluşur(36).

## **2.6 Hipertiroidi**

### **2.6.1 Tanım**

Hipertiroidi tiroid bezinden fazla hormon sentez ve salgısıyla karakterize iken tirotoksikoz kaynağından bağımsız olarak fazla miktarda tiroid hormonunun oluşturduğu klinik bulgulara denir(1).

### **2.6.2 Epidemiyoloji**

Avrupada %0.8, ABD'de %1.3; aşikar hipertiroidi prevalansı ise Avrupada %0.5-0.8, ABD'de %0.5 olarak bildirilmektedir(4). Etnik farklılıklara ilişkin veriler azdır ancak hipertiroidizm beyaz ırklarda diğer ırklara göre daha fazla görülür. Sıklığı yaşla artar ve kadınlarda daha sıktır.

### **2.6.3 Etyoloji**

Hipertiroidinin bilinen en sık üç nedeni; GH, TA ve TMNG'dır. GH hipertiroidili hastalarının %85'ini, TMNG %10'unu ve TA ise %5'ini oluşturur(37). Hipertiroidi nedenleri tablo 2 de özetlenmiştir.

<b>HİPERTİROİDİ NEDENLERİ</b>
1.Graves Hastalığı
2.Toksik Adenom
3.Toksik Multinodüler Guatr
4.İyot Fazlalığı (Jod Basedow Fenomeni)
5.TSH Salgılayan Adenom
6.Tiroiditler
-Subakut Tiroidit
-Sessiz Tiroidit
-Amiodaron Tiroiditi
-Postpartum Tiroidit
-Akut Tiroidit
-Travma/Palpasyon Tiroiditi
-Radyasyon Tiroiditi
7.Struma Ovarii
8.Gestasyonel Tirotoksikoz
9.hCG Salgılayan tümörler
10.Tirotoksikoz Faktisya
11.Fonksiyonel Tiroid Kanseri ve/veya Metastazı

**Tablo 2**

#### **2.6.4 Semptom Ve Bulgular**

Hipertiroidinin klinik bulguları en fazla kardiyovasküler sistem üzerine etki göstermesi sonucu oluşmaktadır. Kalp hızı ve atım hacmi artmıştır. Çarpıntı sık görülen semptomdur(38). Diastolik kan basıncında düşme, sistolik kan basıncında ve nabız basıncında artma görülür. Kardiyak aritmiler supra-ventriküler kaynaklıdır. Hipertiroidisi olan hastalarda, atriyal fibrilasyon gelişimi

önemli bir klinik problemdir(39). Kalp yetmezliği tanılı hastalar dekompanseasyon kliniği ile başvurabilir.

Hipertiroidide ciltte vazodilatasyon ve aşırı terlemeye bağlı sıcak ve nemli cilt sık görülür. Beraberinde sıcak intoleransı beklenir. Bazı hastalarda yüzde flushing meydana gelebilir. Cilt ve tırnaklarda incelme görülebilir. Yüz ve boyun başta olmak üzere ciltte hiperpigmentasyon sık görülürken mukozal pigment artışı ise gözlenmez(24).

Göz kapağı retraksiyonu hipertiroidinin tüm nedenlerinde görülebilirken en sık GH'nda görülür.

Non Pulmoner kaynaklı dispne oluşturan nadir durumlardandır. Dispne nedenlerinden arasında, solunum merkezinde sT3 düzeyi artışına bağlı artmış adrenerjik uyarı, hiperkinetik kalp hastalığı ve büyümüş tiroid bezinin trakeal kompresyonu bulunmaktadır(40).

İştah artışına rağmen kilo kaybı meydana gelmesi oldukça tipiktir. Bağırsak hareketlerinde hızlanma sonucu ishal şikayetleri olabilir.

Hastalarda sinirlilik, emosyonel labilite ve hiperkinezi vardır. Hipertiroidizmi hastaların %50'sinde anksiyete, sinirlilik ve tremor görülür. Emosyonel labilite erken ortaya çıkan semptomlar arasındadır.

Tendon refleksleri canlı olup gevşeme zamanı kısalmıştır. Kas tutulumu özellikle proksimalde kendini gösterir ve hafif güçsüzlükten atrofiye kadar oldukça geniş yelpazeye sahiptir(16).

Bu hastalarda kemik kalsiyum ve kollajen dönüşümü hızlanmıştır. Kemik dokusunda remodelling siklusunun yapım fazı kısalmıştır. Bunun sonucunda mineralize osteoid incelmıştır. Hipertiroidide tiroid hormon seviyeleriyle ilişkili

olarak kemik yıkımı da artmıştır. Tüm bunların sonucunda osteoporoz ve hiperkalsemi görülebilir (41).

Tiroid hormonlarının kemik iliği üzerinde de etkileri mevcuttur. Bu etkilerden biri eritropoetin yapımındaki artış sonucu eritrosit kitlesinin artmasıdır. Ancak plazma volümünde arttığı için hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde yükselme gözlenmez. Hatta ağır hipertroidide hemoglobin düzeylerinin 8-9 g/dl'ye düştüğü normositer anemi gözlenebilir.

Hipertroidi de renal kan akımı, glomerul filtrasyon hızı, tübüler salgılama ve reabsorbsiyon artmıştır. Poliüri ve nadiren glukozüri görülebilir(24).

Kadınlarda menstrüasyon değişiklikleri gözlenebilir. En sık gözlenen değişiklikler miktarında azalma, süresinde kısalma ve aralıklarında uzamadır. Hipertroidi iki cinsiyette de fertilitede azalmaya neden olabilir. Erkeklerde serbest testosteron düzeyi düşüklüğü ve jinekomasti saptanabilir. Tüm bunların hipertroidinin tedavisi ile normale dönmesi beklenir (24). Hipertroidi semptom ve bulguları tablo 3 de özetlenmiştir.

## HİPERTİROİDİ SEMPTOM VE BULGULARI

Kalp hızında artış (Taşikardi)  
Aritmiler (supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon)  
Sıcak intoleransı  
Terleme  
Kilo kaybı  
Sinirlilik, emosyonel labilite, hiperkinezi  
İnce tremor  
Güçsüzlük, halsizlik  
Göz kapağı retraksiyonu  
Bağırsak hareketlerinde hızlanma  
Adet düzensizliği  
Osteoporoz  
Hiperkalsemi  
Kalp yetmezliği  
Nefes darlığı  
Diyabetlilerde glisemik kontrolde bozulma

**Tablo 3**

### 2.6.5 Tanı

Anamnez ve fizik muayene bulguları tirotoksikozla uyumlu olan hastalarda öncelikli istenecek laboratuvar testleri TSH, sT4 ve sT3'dür. Aşikar hipertiroidide TSH baskılı, sT4 ve sT3 yüksektir.(22) TSH baskılı iken sT4 ve sT3'ün normal aralıkta olduğu duruma ise subklinik tirotoksikoz denir. Bezde üretimin arttığı durumlarda (hipertiroidi) T3 yüksekliği daha belirgin iken yıkıma bağlı nedenlerde T4 artışı daha ön plandadır(37).



## 2.7 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr

Toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatrda (TMNG), TSH kontrolünden bağımsız olarak düzensiz tiroid hormonu üretimi ile tiroid foliküler hücrelerinin fokal veya multifokal hiperplazisi vardır. Altta yatan mekanizma TSH reseptör genindeki aktive edici mutasyonlar ve TSH'den bağımsız olarak artan adenozin siklaz üretimi olduğu düşünülmektedir. (42,43). Siklik adenozin monofosfat(cAMP) kaskadının kronik uyarımı tiroisitlerin proliferasyon ve fonksiyonlarının artmasına neden olur. Bu nedenle tiroid foliküler hücrelerinde cAMP yolağının aktivasyonuna yol açan herhangi bir moleküler değişiklik toksik adenomla sonuçlanan klonal otonom büyüme ve fonksiyona yol açar(44).

TSH reseptöründeki somatik mutasyonlar ilk olarak TA da keşfedilmiştir(43)

TA'da ayrıca, Gsα proteinindeki aktive edici mutasyonlar da tanımlanmıştır(45) ilk keşfedilen somatik mutasyonlar uyarıcı Gs(guanilat siklaz)alfa alt birimini kodlayan GNAS1(guanin nükleotid bağlayıcı protein, alfa uyarıcı aktivite polipeptid 1 genindedir.(46,47) Bu mutasyonun TMNG da meydana gelip gelmediği belirsizdir.(42) Toksik adenomlarda TSH reseptör mutasyonlarının raporlanan prevalansı değişmekle beraber %80'e kadar çıkmaktadır(48,49) Somatik aktive edici TSH reseptör mutasyonlarının otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinin patogenezinde baskın rol oynadığı, Gs alfa mutasyonlarının ise daha az yaygın olduğu bilinmektedir.(50) TSH reseptörü ve Gs alfa mutasyonlarının negatif olduğu monoklonal TA'ların patogenezinde başka somatik mutasyonların rol oynaması muhtemeldir(51) Aynı TMNG'daki farklı adenomlarda farklı mutasyonların görülebileceği de gösterilmiştir.(52)

TMNG, iyot eksikliği olan bölgelerde daha yaygındır.(53) TMNG non toksik multinodüler guatr zemininde gelişir. Bu süreç yavaş olduğu için bu tip tirotoksikoz yıllar içerisinde gelişmektedir. Bu nedenle TMNG uzun zamandır multinodüler guatrı olan yaşlı bireylerde görülür.TMNG sıklıkla yaşlı hastalarda uzun süreli ötiroid multinodüler guatr zemininde gelişir. Subklinik hipertiroidi

multinodüler guatrı olan hastalarda sık bir bulgudur ve çoğu hastada aşikar hipertiroidi ortaya çıkmadan önce de mevcuttur. Ayrıca iyot eksikliğinin de otonom fonksiyonel tiroid nodülü gelişiminde predispozan bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür(54)

Multinodüler guatrı hastalarda otonom fonksiyonu olan yeni foliküller olduğu için, iyot alımı arttığı zaman iyoda bağlı tirotoksikoz (Jod Basedow fenomeni) gelişir. Bu nedenle TNG prevalansı yaşla birlikte ve iyot eksikliği varlığında artar.(55) Bu da iyot eksikliği görülen bölgelerde ve yaşlı popülasyonda GH'ndan daha yaygın görülmesinin nedeni açıklar(56).

### **2.7.1 Tanı**

Tirotoksikoz için şüpheli anamnez ve fizik muayene bulgularından sonra biyokimyasal olarak tirotoksikoz tanısının konulmasının ardından ayırıcı tanıları için hasta USG ve radyoaktif iyot uptake (RAIU) testi ile değerlendirilir. Etiyolojinin belirlenmesi tedavi planlaması için önemli rol oynar.(57)

Biyokimyasal olarak tirotoksikoz tanısı konduktan sonra ayırt ettirici en kritik test RAIU testidir. RAIU artmış veya yüksek/normal olan olgularda artmış hormon üretimi düşünülürken düşük radyoaktif iyot uptake'i eksojen tiroid hormon kaynağı veya önceden üretilmiş hormonların salınımını (yıkıma bağlı) tirotoksikozu düşündürür. GH'nda diffüz olarak artmış uptake, TMNG'da asimetric ve irregüler, TAdada lokalize ve fokal uptake ve tiroid dokusunun geri kalanında baskılanma tipiktir(58) Tirotoksikoz radyoaktif iyot (RAI) tutulumuna göre tablo 4'de görülen şekilde sınıflandırılmaktadır.

### **ARTMIŞ VEYA NORMAL RAIU**

Graves Hastalığı  
Toksik adenom- Toksik multinodüler guatr  
TSH salgılayan adenom  
Tiroid hormon direnci\*  
Mol hidatiform, trofoblastik tümörler  
Foliküler kanser

### **DÜŞÜK RAIU**

Sessiz tiroidit  
Akut tiroidit  
Postpartum tiroiditi  
Subakut tiroidit (De Quervein, Granülomatöz)  
Hashimoto tirotoksikozu  
Amiodaron kullanımına bağlı tiroidit  
Faktisyöz tirotoksikoz  
Palpasyon tirotoksikozu  
İatrojenik tirotoksikoz  
Yaygın foliküler tiroid ca metastazı

**Tablo 4 (2)**

USG de TMNG da nodüller çoğunlukla multiple belirgin bir kapsülü olmayan ve normal tiroid dokusu ile sınır geçişi belirsiz, parankimden güçlükle ayırt edilebilen izoekoik ya da hiperekojen, homojen iç yapıda ya da gelişmiş olan dejenerasyon türüne bağlı olarak heterojen özelliktedir.(59) TA ise genellikle hipoekojenik tek bir nodül olarak görülür(60)

## 2.7.2 Tedavi

Antitiroidler otonom nodüllerde kür sağlayamayacağından öncelikli seçilecek tedavi cerrahi veya RAI'dir(61).Tedavi nodül boyutuna, nodül sayısına, hastanın yaşına, hastanın tercihine göre şekillenir(62). TA ve TMNG tanılı hastalarda ATİ genellikle cerrahi veya RAI ile kalıcı tedavi öncesi ötiroidizmi sağlamak için ve cerrahi/RAI tedavisi kontrendike ise veya hastanın yaşam beklentisi kısa ise uzun süreli tedavi olarak kullanılabilir. En sık kullanılan antitiroid ilaçlar tiyonamidler; propiltiourasil(PTU) ve metimazol (MMI)dür (63).

Tiyonamidler tiroid hormon sentezini bloke eder. PTU MMI a ek olarak T4'ün T3'e periferik dönüşümünü inhibe eder. Tiyonamidlerin yan etkileri anormal tat, kaşıntı, ürtiker, ateş, artralji, kolestatik sarılık, trombositopeni, lupus benzeri sendrom, hepatit ve agranülositozdur.(63) PTU'in hepatotoksisiteye neden olabilmesi, MMI ile ötiroidizme daha hızlı ulaşılması, günde bir doz alınması ve bu nedenle daha iyi hasta uyumunun sağlanması, daha az toksik olması nedeniyle ilk tercih edilecek ilaç MMI'dür. PTU'in öncelikli tercih edildiği üç hasta grubu vardır bunlar; gebeliğin ilk trimesterindeki hastalar, hayatı tehdit eden tirotoksikozu veya tiroid fırtınası olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak ve MMI'e karşı yan etki gelişen hastalardır(4).

İleri yaş, cerrahi riskini artıran veya yaşam beklentisini düşüren komorbiditeler, geçirilmiş baş/boyun cerrahisi, küçük guatr, yeterli RAIU, deneyimli cerraha erişim olmaması RAI tedavisi tercihleri arasında yer alırken; Bası semptom ve bulguları olması, tiroid kanser şüphesi, büyük guatr varlığı, beraberinde cerrahi gerektiren hiperparatiroidizm mevcudiyeti, substernal/-retrosternal uzanım göstermesi, yeterli RAIU olmaması ve tirotoksikozun hızlıca düzeltilmesi gerekliliği cerrahi tedavi tercihleri arasındadır(4,64).

Otonom nodüllere perkütan etanol enjeksiyonu veya radyofrekans/lazer ile ablasyonu da cerrahi veya RAI veya uzun dönem ATİ tedavisine uygun

olmayan/istemeyen ve bu alanda deneyimli operatörlerin bulunduğu merkezlerde uygulanabilecek seçeneklerdir

### 2.7.2.1 Radyoaktif İyot Tedavisi

I-131 beta ışınması yapan bir radyonükliddir. Yarılanma zamanı 8,02 gündür. Sodyum iyodür şeklindedir. Genellikle oral tedavi tercih edilir ve oral tedavide kapsül şeklinde ve sıvı formda uygulanır(65). I<sup>131</sup> özellikle hipertiroidizm olmak üzere tiroid bozuklukları olan hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.(66) Radyoaktif iyot ( I<sup>131</sup>) tiroid dokusuna NİS aracılığıyla girer ve hızla tiroid dokusunda konsantre olur. Uygulama sonrası haftalar içerisinde adenom ve otonom nodüllerin destrüksiyonuna ve doku hasarına neden olur(7). Tedavinin amacı RAİ ile hipertiroidiyi ortadan kaldırmaya yetecek miktarda tiroid dokusunu hasara uğratmaktır. RAİ ile yavaş seyreden radyasyon tiroiditi oluşturulmakta, bunu izleyen dönemde ilerleyen interstisyel fibrozis ve atrofi ortaya çıkmaktadır. Tiroid bezindeki bu yıkımın RAİ uygulandıktan yıllar sonra da devam ettiği gösterilmiştir(67,68).

Uygulamada doz seçimi yaparken ya endikasyon için belirlenen sabit doz kullanılır ya da tiroid bez boyutuna göre doz hesaplanır. TNG tedavisi için önerilen doz 10-20 mCi'dir (65,69).

RAİ tedavisi öncesi gebelik durumu mutlaka sorgulanmalıdır. Gebelik, laktasyon ve tedavi sonrası radyasyon güvenliğine uyulamayacak olması RAİ tedavisi için kontrendikedir (70).

TNG tanılı hastalarda RAİ tedavinin etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada tedaviden altı ay sonra kür oranı %93.9 olarak saptanmıştır. Bu

hastaların %31.7 sinde hipotiroidi ,%62.2 sinde ötiroidizm sağlanırken, %6 hastada hipertiroidi devam etmiştir(71).

128 hasta ile yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada RAİ ile tedavi edilen hastaların tedavi sonrası başarı yüzdesi takip döneminde %57'den %90'a yükselirken, cerrahi sonrası başarı oranlarının yüzdesi %58'den %31'e düştüğü gözlenmiştir(72).

RAİ tedavisinin başlıca avantajları arasında uygun maliyetli ve güvenilir olması, hızlı ve kalıcı hipertiroidi kontrolü sağlanması ve cerrahi/ATİ tedavilerinin olası risklerinden korunmanın sağlanması yer almaktadır(2).

### **2.7.2.2 Cerrahi Tedavi**

TA ve TMNG tedavisinde sık kullanılan bir tedavi seçeneği de cerrahi tedavidir.

Hastanın genç- orta yaşlı olması, evre II-III guatr varlığı, kanser şüphesi, substernal/retrosternal uzanım gösteren tiroid dokusu mevcudiyeti, guatr nedenli bası semptomları varlığı, yakın zamanda planlanan gebelik ve tirotoksikozun hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda cerrahi tedavi tercih edilir(4,64).

TMNG veya TA için tedavi olarak cerrahi seçilirse, aşikar hiper-tiroidizmi olan hastalar,  $\beta$ -adrenerjik blokaj olsun veya olmasın, ATİ ile preope-ratif dönemde hasta ötiroid hale getirilmelidir(73).

TA ipsilateral lobektomi veya istmektomi sonrası tedavi başarısızlığı riski%1'den saptanmıştır(74). TA'da lobektomiden sonra hipotiroidi %2-3 iken non-toksik nodüllerde lobektomi sonrası %20-30'lara ulaşan hipotiroidi bildirilmiştir(74,75).

TA nedeniyle yapılan cerrahiden 4-6 hafta sonra TSH ve sT4 bakılmalı ve hasta hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir.(76) Lobektomiye takiben bazı hastalarda geçici subklinik hipotiroidi gelişme ihtimali nedeniyle asemptomatik hastalarda hormon replasman tedavisine başlamadan önce 4-6 ay takip önerilmektedir(77).TA nedeniyle cerrahi olan hastalar hipotiroidi riski nedeniyle postoperatif dönemde TSH ile takip edilmelidir.

TMNG tanılı olgularda ise totale yakın-total tiroidektomiden sonra tedavi başarısızlık riski %1'den az bulunurken RAI tedavisi sonrası bu risk %20 olarak saptanmıştır(6,78). Total-totale yakın tiroidektomi sonrası hipotiroidi olması kaçınılmazdır. Bu nedenle TMNG nedeniyle cerrahi olan hastalara post-operatif dönemde yaş ve kilosu göz önünde bulundurularak uygun dozlarda tiroid hormon replasman tedavisi başlanmalı 1-2 ay aralıklarla hedef TSH değeri-ne ulaşana kadar takip edilmelidir(76).

### **2.7.2.3 Diğer Tedaviler**

TA ve TMNG da cerrahi ve RAI başlıca uygulanan küratif tedavi-lerin yanında yakın zamanda RAI ve/veya cerrahi tedaviler için kontrendikasyon olan hastalar, bu tedavileri almak istemeyenler için yakın zamanlarda perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), lazer termal ablasyonu (LTA)ve radyofrekans ablasyonu (RFA) gibi USG eşliğinde uygulanan minimal teknikler bu tedavilere alternatif olarak klinik uygulamada yerini almıştır(61).

LTA USG rehberliğinde ince (21 gauge) spinal iğnelerin hedef nodül içine sokulmasıyla gerçekleştirilir(79) Enerji, bir NdYAG veya diyot lazerden 300-nm optik fiberler aracılığıyla ortalama olarak yaklaşık 10 dakikada lezyona iletilir. Bir uygulama sonunda çoğu hastada nodül hacminde klinik olarak anlamlı bir azalma ve lokal semptomların iyileştiği görülür.(80) Lazer tedavisinden 1 saat sonra klinik ve USG ile yan etki açısından hastanın değerlendirilmesi

önerilir(81). LTA sonrası inatçı lokal ağrıların olması durumunda NSAİİ ilaçlar kullanılabilir. Hastaya uygulama sonrası 1. Ve 12. Aylarda USG ile kontrol için tekrar başvurması önerilir(82).

RFA yüksek frekanslı alternatif elektrik akımı yoluyla nodülde termal yaralanmaya neden olur(83). RFA öncesinde ultrasonografik risk bulguları olmadığı durumda bir kez, riskli bulgular varsa 2 kez benign sitoloji görülmesi önerilmektedir(2).

LTA ve RFA ile gerçekleştirilen tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada RFA ile nodül boyutunu küçültmede daha yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (84). Ancak 1.500'den fazla hasta üzerinde yakın zamanda yapılan daha kapsamlı bir çalışma ise LAT'nin RFA ile bildirilene benzer bir hacim azalmasına neden olduğunu göstermiştir(85).

PEE hızlı, güvenli ve iyi tolere edilir bir tedavi yöntemidir. Tedavi sonrası gözlem veya tıbbi destek gerektirmez. Tiroid otoimmunitesi indüklemeyen, tiroid hipofonksiyonuna yol açmaz. Bu nedenlerden dolayı PEE, tekrarlayan iyi huylu kistik lezyonların birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir(86). TA da PEE ile %93 fonksiyonel kür (sintigrafide RAIU olmaması) ve %92 olguda >%50 nodül boyutunda küçülme sağlanmıştır.Ortalama 2 haftalık aralıklarla 4 kür gerekmiştir.(2)

## **2.8. Makine Öğrenimi ve Tıp Alanında Makine Öğrenimi Modellerinin Kullanımı**

Makine öğrenimi (Machine Learning, ML), yapay zekânın bir alt dalı olan bir bilim dalıdır. ML verilerdeki kalıpları otomatik olarak algılayarak ortaya çıkan kalıpları yeni veri tahmininde ve karar alma süreçlerinde kullanır(87). Bu



noktada, ML elde edilen verilerin analiz edilebildiği, her bir verinin işleme şeklinin makine tarafından öğrenilerek daha sonra elde edilebilecek olası sonuçların ortaya konulabildiği bir sistem olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda, ML ile karışık örüntülerin algılanarak akılcı kararların verilebilmesi amaçlanmaktadır. Günümüzde, bu çıkarımlar için birçok farklı makine öğrenimi modelleri doğmuştur(88).

Kendisine verilen bilgiler ile veri analizi yaparak akıllı kararlar alabilen makine öğrenimi algoritmaları, deneyimlerden yola çıkarak otomatik öğrenme ve geliştirme yeteneği sağlayabilir.(89)Bu da doğrudan programlama olmadan insanların yaptığı gibi deneyim yoluyla öğrenmesi anlamına gelmektedir(90).

Makine öğrenmesi algoritmaları, makinelerin öğrenmesine izin vererek onları daha akıllı hale getiren beyinler olarak tanımlanabilir. Bu algoritmaların düzenli olarak yeni verilere ve deneyimlere maruz bırakılması; sınıflandırma, tahmine dayalı modelleme ve verilerin analiziyle ilgili çeşitli görevler konusunda büyük işler başarılmasına olanak tanır.

Öğrenme süreci, verilerdeki kalıpları aramak için örnekler, doğrudan deneyim, talimatlar, gözlemler gibi eğitim verilerinin seçilen algoritmaya girilmesiyle başlar. Bu algoritmanın doğru çalışıp çalışmadığını test etmek için, yeni girdi verileri makine öğrenimi algoritmasına eklenir. Tahmin ve sonuçlar daha sonra kontrol edilir(90).

ML, planlanan hedefe göre 4 ana başlığa ayrılabilir. Bunlar; denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme, yarı denetimli öğrenme ve güçlendirilmiş öğrenmedir.(91) Denetimli öğrenmede veri seti, algoritmanın hangi sonuca ulaşacağına rehberlik etmektedir. Başka bir deyişle etiketli verileri ve bu verilerin işlenmesiyle ortaya çıkan sonuçları makineye tanıtarak bir fonksiyon üretilmesini sağlamaktadır. Böylece makine veriler arasındaki ilişkiyi öğrenerek sınıflandırma ve regresyon problemlerini doğru şekilde çözümlenmektedir.(92) Özetlenecek olursa denetimli öğrenmede çıktı ile girdi özellikleri arasındaki

ilişkilerden model oluşturup etiketli veri setlerinden öğrendiği ilişkileri kullanarak yeni veriler için çıktı değerlerini tahmin etmeye çalışılmaktadır(93).

Denetimsiz öğrenme de ise oluşturulan modelin yapısı, öğrenmesi için bağımsız çalışmasına izin verilmektedir. Bu da bazı uzmanlara göre gerçek yapay zeka ile daha yakından bağlantılıdır. Bu yaklaşımda bir makinenin insanlar tarafından denetlenmeden karmaşık süreçleri ve kalıpları tanımlayabilmesi sağlanmaktadır(94).

Denetimli ve denetimsiz öğrenmelerin birleşiminden oluşan yarı denetimli öğrenme modeli etiketlenmiş verilerin yanında etiketlenmemiş veriler kullanılır ve algoritmalar bu verileri tanımlamaya çalışır(95). Güçlendirilmiş öğrenmede algoritmalar deneme-yanılma yoluyla çalışarak amaçlanan işlevi en üst düzeyde yerine getirmeye çalışmaktadırlar. Algoritmaların deneyimleri arttıkça performansları genellikle artmaktadır.(96)Makine öğrenimi yöntemlerinin büyük veri tabanlarına uygulanması veri madenciliği olarak tanımlanır.(87) Bu tanımda yapılan benzerlik, hammadde olarak çokluğu ifade etmek ve işlendiği durumda az miktardan çok değerli malzemenin elde edilmesi ile açıklanabilir. ML ile büyük bir veri kümesinin oluşması ve istenilen bilgiye ulaşmak da kolaylaşmıştır. Elde edilen verilerin sınıflandırılmalarına ve işleme yöntemlerine göre pek çok farklı alanda analiz ve üretim yapılabilmektedir.

Tıp alanında ise bulunan büyük, karmaşık ve farklı verilerle başa çıkma becerisi sayesinde makine öğreniminin küresel sağlık hizmetlerini önemli ölçüde ilerletmek için biyomedikal araştırma, kişiselleştirilmiş tıp ve bilgisayar destekli teşhis için geleceği olduğu düşünülmekte.

Tıpta YZ uygulamalarının ilk örnekleri 1954'te, klinisyenlere semptomlara göre tanı koymada yardımcı olarak önerilen mekanik bir makine ve 1972'de akut karın ağrısı için geliştirilen Naïve Bayes tabanlı digital bir sistemdir.(97) Akut miyeloid lösemide (AML) tekrarlayan mutasyona uğrayan genlerin derin dizilemeyle analizini ve elektronik sağlık kaydı veritabanı analizini kullanılarak bir AML tahmin sistemi de ML ile geliştirilebilmiştir(98). Radyolojik

tanıda son yıllarda çok sayıda YZ uygulamasının kullanıma girmesi bu problemin çözümünde pratik önem kazanmıştır. Örneğin mamografi ile meme kanseri taramalarında YZ destekli sistemlerin en az radyologlar kadar performans gösterdiği, hatta radyologlardan daha düşük bir yanlış tanı oranı ortaya koyduğu ve radyologların iş yükünü üzerlerindeki baskıyı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.(99)Sağlık alanında buna benzer pek çok örnek ile giderek artan oranda karşılaşılmaktadır. Büyük veri setlerinden ve tahmine dayalı modellerden yararlanma yeteneği, hekimlerin hastalarını daha güvenli bir şekilde teşhis etmesine, tahmin etmesine ve tedavi etmesine yardımcı olması nedeniyle ML tıp alanında büyüyen bir ilgi alanı haline gelmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

**“Toksik Adenom Nedeniyle Radyoaktif İyot Tedavisi Alanlarda Hipotiroidi Gelişiminin Tahmininde Makine Öğrenimi Modellerinin Kullanımı”** başlıklı 2023-71 başvuru numaralı projemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 21.06.2023 tarih ve 2023/09-02 nolu kararla etik kurul onayı aldı. Etik kurulu onayının ardından Çanakkale Devlet Hastanesindeki hasta kayıtlarına ulaşmak için İl Sağlık Müdürlüğü bünyesinde oluşturulan “Sağlık Hizmetleri Araştırma İzin Talepleri Değerlendirme Komisyonu”na başvuruldu ve 04.08.2023 tarihinde onay alındı.

Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde ve Çanakkale Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde Ocak 2014-mayıs 2023 yılları arasında başvurarak RAİ tedavisi alan 409 hasta tarandı bu hastalardan TA ve TMNG tanılı, en az 6 ay takip edilen, 18 yaş üstü, klinik ve laboratuvar kayıtları hasta arşivinde bulunabilen 166 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Hastalar tedaviye yanıt durumuna göre ötiroid, hipotiroid ve hipertroid olarak gruplandırıldı. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ötiroidi ve hipotiroidinin sağlanması remisyon olarak değerlendirildi. Hipertiroidinin devam etmesi başarısız tedavi olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, tanısı, cinsiyeti, RAİ tedavisinden önce ATİ alıp almadığı, RAİ tedavisi öncesi TSH, sT3, sT4, tiroid volümü, nodül boyutu, aktif nodül sayısı, uygulanan I<sup>131</sup> dozu, RAİ tedavi sonrası tedavi yanıtı, RAİ tedavi sonrası takip süresi, ötiroid olma süresi, hipotiroid olma süresi kaydedildi. Hastaların verileri incelendiğinde hastalara oralkapsül olarak 15 ve 20 mCi olarak sabit tedavi dozu uygulaması yapıldığı görüldü.

Takip esnasında ilk defa ötiroidi saptanan ay ötiroidiye girme ayı olarak kabul edildi, takip esnasında ilk defa hipotiroidi saptanan ay hipotiroidiye girme ayı olarak kabul edildi. Takip süresi ay olarak belirtildi.

Hastalarda aktif nodüllerin USG ile ölçülen en geniş çapları toplamı nodül boyutu mm olarak kaydedildi. Tiroid bezi hacmi USG ile ölçülen üç boyutun (derinlik, genişlik, uzunluk)  $\pi/6$  (0,52) ile çarpılması sonucunda ml'si hesaplandı.

Tiroid fonksiyon testleri için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nın referans aralıklarındaki değerler normal olarak kabul edildi, Çanakkale Devlet Hastanesi'nden alınan değerler birimlerin aynı olması için dönüştürüldü. Referans aralıkları sT3 için 2-4,4 pg/mL, sT4 için 0,93-1,7 ng/dL, TSH için 0,27-4,2 uIU/mL 'dir.

### 3.1 İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı (%), numerik değişkenlerin gösteriminde ortanca ve 25.-75. çeyrekler arası genişlik (IQR) kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde öncelikle normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smimov testi ile bakılmıştır. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uymadığı durumlarda 2 grup karşılaştırılırken Mann Whitney U testi ve 3 grup karşılaştırılırken Kruskal Wallis varyans analizi uygulanmıştır. Kruskal Wallis varyans analizi testinin post hoc değerlendirmesinde Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanılmıştır.

İncelenen hastaların remisyona ve hipotirodiye girme durumları Kaplan Meier Analizi ile incelenmiş olup ortanca remisyona girme süreleri ve çeyrekler arası genişlik hesaplanmıştır.

Hipotirodiye girme durumu ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Bağımlı değişken olarak hipotirodiye girmiş olmak ve ötiroidi durumu ya da hipertirodide kalmış olmak alınmıştır.

Bağımsız değişkenler yaş, , nodül hacmi (mm), TSH (uIU/mL), ATİ kullanma durumu (ATİ kullanan:1, ATİ kullanmayan:0), takip süresi (ay), st4 (ng/dL), st3 (pg/mL), tiroid hacmi (ml), RAİ tedavi dozu (mci), total Tc tutulumu (%) alınmıştır. Lojistik regresyon analizinde Backward Conditional yöntemi kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Bu araştırmanın verileri SPSS 23.0 istatistik paket programına aktarılmıştır. Veri kontrolü ve analizleri bu programda yapılmıştır.

### **3.2 Makine Öğrenim Modeli**

Çalışmamızın verileri daha sonrasında açık kaynak kodlu makine öğrenim modelleri kullanılan programa aktarıldı. Çalışmamızda program verilerimizin %20'sini validasyon etmek için kullandı, %80'ini makine modelini eğitmek için kullandı.

Çalışmamızda dokuz ayrı makine öğrenimi modeli kullanılmıştır. Bu modeller;

- 1.Naive Bayes (NB)
- 2.Genelleştirilmiş Doğrusal Model (GLM)
- 3.Lojistik Regresyon (LR)
- 4.Karar Ağacı (DT)
- 5.Rastgele Orman (RF)
- 6.Gradyan Artırma Karar Ağacı (GBDT)
- 7.Destek Vektör Makine (SVM)
- 8.Hızlı Büyük Marj (FLM)
- 9.Derin Öğrenme (DL)

Naive Bayes (NB) algoritması, adını matematikçi Thomas Bayes'den alan bir sınıflandırma algoritmasıdır(100). Bu teorem, bir olayın olasılığını, o olayla ilgili koşulların önceden bilinmesine dayalı olarak tanımlaya-bilir. Bu sınıflandırıcı, bir sınıftaki belirli bir özelliğin başka herhangi bir özellikle doğrudan ilişkili olmadığını varsayar, ancak o sınıfa ait özellikler kendi aralarında karşılıklı bağımlı olabilir(101).

Lojistik regresyon (LR), tahmine dayalı bir analiz algoritmasıdır ve olasılık kavramına dayanmaktadır. LR bir ikili bağımlı değişkenin logit dönüşümü ile bir veya daha fazla bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi açıklamak için en uygun doğrusal modelin katsayılarını bulan istatistiksel bir modeldir. Bu model, diğer parametrik olmayan makine öğrenimi modelleriyle karşılaştırmalar için temel doğruluk puanları sağlayan basit bir tahmin yaklaşımıdır(102).

Genelleştirilmiş doğrusal model (GLM), geleneksel bir doğrusal modelin doğrudan genelleştirilmesiyle tasarlanmıştır. Bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki nicel doğrusal olmayan mantıksal ilişkiyi tanımlamak için kullanılır(103).

Hızlı Büyük Marj(FLM) sınıflandırması, lineer destek vektörü eğitim şemasına dayalı bir hızlı marj öğrenme yaklaşımı uygular. Bulgular, klasik SVM veya lojistik regresyon uygulamalarının sağladığı sonuçlara benzer olsa da, bu doğrusal sınıflandırıcı, milyonlarca vakayı (satur) ve değişkeni (kolon) içeren veri seti üzerinde çalışabilmektedir.

Standart SVM bir dizi girdi verisi alır ve verilen her girdi için iki olası sınıftan hangisinin deneği içereceğini tahmin eder, bu da SVM'yi olasılıksal olmayan ikili doğrusal sınıflandırıcı yapar. Her biri iki kategoriden birine ait olarak işaretlenen bir dizi eğitim örneği verildiğinde, bir SVM eğitim algoritması yeni örnekleri bir kategoriye veya diğerine atayan bir model oluşturur. Bir SVM modeli, deneklerin, ayrı kategorilerdeki mümkün olduğu kadar geniş ve net bir boşlukla bölüneceği şekilde eşlenen, uzaydaki noktalar olarak temsil edilir. SVM, her iki grup arasındaki en fazla aralığı yakalayan düzlemi tercih etmektedir. Gruplar arasındaki bu mesafe ne kadar fazla olursa başarı oranı o kadar artacaktır. Genellikle SVM lojistik regresyondan daha iyi performans gösterirken, modelin hesaplama karmaşıklığı, model geliştirme için uzun eğitim süreleri ile sonuçlanır(105).

Topluluk modelleri, bireysel algoritmalarından daha iyi performans elde etmek için çoklu öğrenme algoritmalarının sonuçlarını sentezler. Doğru kullanılırsa, tahminleri iyileştirmenin yanı sıra modelin varyans (değişkenliğini) ve yanlılığını azaltmaya yardımcı olurlar. Çalışmamızda kullanılan üç topluluk modeli; RF, GBDT ve DT modelleridir.

Karar ağacı (DT) modeli, en eski ve önde gelen makine öğrenimi algoritmalarından biridir. DT modelleri eğitmek için etiketli girdi ve çıktı veri setlerinden yararlanan denetimli makine öğreniminde kullanılan bir yaklaşımdır. Bu teknik, esas olarak, sınıflandırma problemlerini çözmek için kullanılır.(106) Bir karar ağacı, karar mantığını modeller, yani veri öğelerini ağaç benzeri bir yapı içinde sınıflandırmak için sonuçları test eder ve karşılık gelir. Bu modelin yorumlanması kolay ve öğrenmesi hızlı bulunmuştur. Birçok tıbbi teşhis



protokolünde kullanılabilir bir modeldir.(101)Rastgele orman (RF) sınıflandırıcısı, daha doğru bir tahmin için bir araya getirilen birden çok karar ağacından oluşmaktadır. Rastgele orman algoritmasının arkasındaki mantık, birbiriyle ilişkili olmayan bireysel karar ağaçlarının grup halinde daha iyi performans göstermesidir (107). Bir başka deyişle torbalama yöntemiyle birden çok rastgele karar ağacı geliştiren bir topluluk modelidir(108). Her ağaç, olası sonuçları gösteren bir analiz diyagramıdır. Küresel sınıflandırma için ağaçlar arasındaki ortalama tahmin dikkate alınır. Bu durum, karar ağaçlarındaki büyük varyansın dezavantajını azaltır(109).

Gradyan artırma karar ağacı (GBDT), modeli de karar ağaçlarına dayalı bir topluluk tahmin modelidir. Rastgele ormanın aksine, bu model, bir kayıp fonksiyonunu en aza indirmek için gradyan inişini kullanarak art arda karar ağaçları oluşturur. Tüm karar ağaçlarının ağırlıklı çoğunluk oyu kullanılarak nihai bir tahmin yapılır(110).

Derin öğrenme (DL), insan müdahalesi olmadan karmaşık makine öğrenimi görevlerinden bazılarını gerçekleştirmek için sinir ağları içindeki çeşitli katmanları kullanan bir makine öğrenimi alt kümesidir. Geri yayılım kullanılarak stokastik gradyan yöntemiyle eğitilmiş, çok katmanlı ileri beslemeli bir yapay sinir ağına dayanmaktadır. Geri yayılım, ortalama karesel hatayı (MSE) en aza indirmeyi amaçlayan bir sinir ağı modelinin parametrelerini ayarlamak için geriye doğru geçiş gerçekleştirilir. Çeşitli aktivasyon fonksiyonlarına sahip nöronlardan oluşan çok sayıda gizli katman içerebilir. Uyarlanabilir öğrenme oranı, hız , momentum öğrenimi ve L1 veya L2 düzenlemesi gibi gelişmiş özellikler, yüksek tahmin doğruluğu sağlar. Her hesaplama düğümü, global model parametrelerinin bir kopyasını kendi yerel verileri üzerinde çoklu iş parçacığıyla (eşzamansız) eğitir ve ağıdaki model ortalamasını alarak periyodik olarak global modele katkıda bulunur. Tek bir düğüm kullanmasına rağmen yürütme paraleldir.

İkili sınıflandırma, bir veri seti için iki sonuçtan birini üreten bir sınıflandırma yöntemidir. 2x2 tablonun dört gözünün de aynı anda

değerlendirilmesi daha kesin bir klinik yargıya varmayı sağlar. Örneğin; bir test sonucunun belirli bir hastalığın varlığını, gerçekte olmadığı hâlde yanlış olarak onaylaması (pozitif göstermesi) şeklinde ortaya çıkan hatadır. Diğer taraftan yanlış negatif ise, test sonucunun bir durumun varlığını, gerçekte olduğu hâlde yanlış olarak reddetmesi (negatif göstermesi) biçimindeki hatadır. Bunlar, sonucun ya pozitif ya da negatif olarak değerlendirildiği ikili sınıflandırmadaki iki hata biçimidir. Sağlık literatüründe daha çok yanlış(yalancı) pozitiflik-negatiflik olarak anılmaktadır (111). Bir sınıflandırıcının test verisi üzerindeki sınıflama hatası (classification error), yanlış sınıflandırılan vaka sayısı/toplam vaka sayısı şeklinde hesaplanabilir. Doğruluk, genel olarak modelin tüm sınıflarda nasıl performans gösterdiğini açıklayan bir ölçümdür. Doğru tahmin sayısının toplam tahmin sayısına oranı olarak hesaplanır.

Modellerin vakaları tahmin etmedeki performanslarını değerlendirmek için ikili sınıflandırma ile karşılaştırıldı. İkili model değerlendirmesi (vakalar ve vaka olmayanlar) sensitivite ( $TP / TP + FP$ ) ve spesifite ( $TN / TN + FP$ ) açısından performans istatistiklerine dayanır. Burada TP, FP, TN ve FN sırasıyla doğru pozitiflerin, yanlış pozitiflerin, doğru negatiflerin ve yanlış negatiflerin sayısını temsil eder.

İki performans değişkeni arasındaki ilişkiyi anlamak için eğri altındaki alan (AUC) ve alıcı işletim karakteristiği (ROC) kullanıldı. AUC, teşhis doğruluğunun genel bir özetidir. ROC eğrisi rastgele şansa karşılık geldiğinde AUC 0.5'e ve mükemmel doğruluk için 1.0'a eşittir. Nadir durumlarda, tahmini AUC  $< 0.5$  olur, bu da testin şanstan daha kötü sonuç verdiğini gösterir.

Çalışmamızda doğruluk (Accuracy), sınıflama hatası(Classification Error) ve eğri altında kalan alan (AUC) modelin performansını verirken, sensitivite ve spesifite ise hastalığın doğru pozitif/doğru negatif değer tahminlerini vermektedir. Şekil 3.1 de Performans metriklerinin istatistiksel formülü yer almaktadır.

		Predicted Class		
		Positive	Negative	
Actual Class	Positive	True Positive (TP)	False Negative (FN)	<b>Sensitivity</b> $\frac{TP}{(TP + FN)}$
	Negative	False Positive (FP)	True Negative (TN)	<b>Specificity</b> $\frac{TN}{(TN + FP)}$
		<b>Precision</b> $\frac{TP}{(TP + FP)}$	<b>Negative Predictive Value</b> $\frac{TN}{(TN + FN)}$	<b>Accuracy</b> $\frac{TP + TN}{(TP + TN + FP + FN)}$

Şekil 3.1

## 4. BULGULAR

### 4.1 Genel Bulgular

Çalışmaya toplam 166 hasta alındı. Hastaların 102'si (%61.4) kadın, 64'ü (%38.6) erkekti.

Hastaların yaş ortancası 68 (IQR, 61-74) idi. 102 kadın hastanın yaş ortancası 66 (IQR, 58.3-74); 64 erkek hastanın yaş ortancası 68.5 (IQR, 64-74) idi. Hastaların ortalama takip süresi 21 ay (IQR, 12-34) olarak saptandı.

Hastaların 148'i (%89.2) 15mci dozunda, 18'i (%10.8) ise 20 mci dozunda RAİ ile tedavi edilmişti. Hastaların 102'sinin (%61.4) RAİ tedavisi öncesi ATİ kullandığı görüldü. Hastaların tedavi öncesi anti-TPO ve anti-TG pozitiflikleri sırasıyla 8 (%8.7) ve 4 (%5.7) idi.

RAİ tedavi öncesi total Tc tutulumu ortancası %12.7 (IQR, 3.9-22.4) olarak saptandı. TSH ortancası 0.05 uIU/mL (IQR, 0.01-0.24), sT4 ortancası 1.24 ng/dl (IQR, 1.05-1.46), sT3 ortancası 3.15 pg/mL (IQR, 2.6-3.84) olarak saptandı. Aktif nodül boyut ortancası 30 mm (IQR, 20-37.8), tiroid hacim ortancası 22.9 ml (IQR, 15.4-32.4) idi. (Tablo 5.1)

Tedavi sonunda hastaların 103'ünde (%62) ötiroidi sağlandığı; 51'inde (%30) hipotiroidi geliştiği; 12 'sinde (%7.2) hipertiroidi durumunun devam ettiği saptanmıştır. (Tablo 5.1)

	TA(n=122)	TMNG(n=44)	Tüm hastalar (n = 166)	p-değeri
<b>Yaş(yıl); median(IQR)</b>	67 (60-73)	72 (63.8-77)	68 (61-74)	<b>0.018*</b>
<b>Kadın; n(%)</b>	70 %42.2	32 %19.3	102 (61.4)	0.074**
<b>TSH(uIU/mL); median(IQR)</b>	0.055 (0.01-0.24)	0.045 (0.008-0.225)	0.05 (0.01-0.24)	0.983*
<b>sT4 (ng/dl); median(IQR)</b>	1.24 (1.05-1.48)	1.24 (1.04-1.42)	1.24 (1.05-1.46)	0.811*
<b>sT3 (pg/mL); median(IQR)</b>	3.2 (2.59-3.87)	3.09 (2.66-3.42)	3.15 (2.60-3.84)	0.656*
<b>Nodül Boyutu (mm); median(IQR)</b>	27 (17-34)	39 (25-60.5)	30 (20-37.8)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Tiroid Hacmi (ml); median(IQR)</b>	22.8 (14.9-31)	25.7 (16.6-33.3)	22.9 (15.4-32.4)	0.274*

<b>Takip Süresi (ay); median(IQR)</b>	19.5 (12-33.25)	22.5(12-39.25)	21 (12-34)	0.439*
<b>Total Tc Tutulumu (%); median(IQR)</b>	9.1 (2.80-22.4)	15.8 (7.4-22.8)	12.7 (3.9-22.4)	0.136*
<b>ATİ Kullanımı; n(%)</b>	72 (%43.4)	30 (%18.1)	102 (61.4)	0.287**
<b>RAİ Dozu; n(%)</b>	15 mci: 108 (%88.5)	15 mci: 40 (%90.9)	15 mci: 148 (%89.2)	0.666**
	20 mci: 14 (%11.5)	20 mci: 4 (%9.1)	20 mci: 18 (10.8)	
<b>Anti-TPO Pozitifliği; n(%)</b>	6 (%4.9)	2 (%4.5)	8 (%4.8)	0.94**
<b>Anti-TG Pozitifliği; n(%)</b>	2 (%1.6)	2 (%4.5)	4 (%2.4)	0.26**
<b>Sonuç; n(%)</b>	Ötirodi 75 (%61.4)	Ötirodi 28 (%63.6)	Ötirodi 103 ( %62)	0.968**
	Hipotiroidi 38 (%31.1)	Hipotiroidi 13 (%29.5)	Hipotiroidi 51 (%30.7)	
	Hipertiroidi 9 (%8.8)	Hipertiroidi 3 (%6.8)	Hipertiroidi 12 (%7.2)	

\*Mann-Whitney U testi \*\*ki-kare testi

**Tablo 5.1:**Altta yatan nedene göre hipertiroidili hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri

#### 4.2 Tanı Gruplarının Bulguları

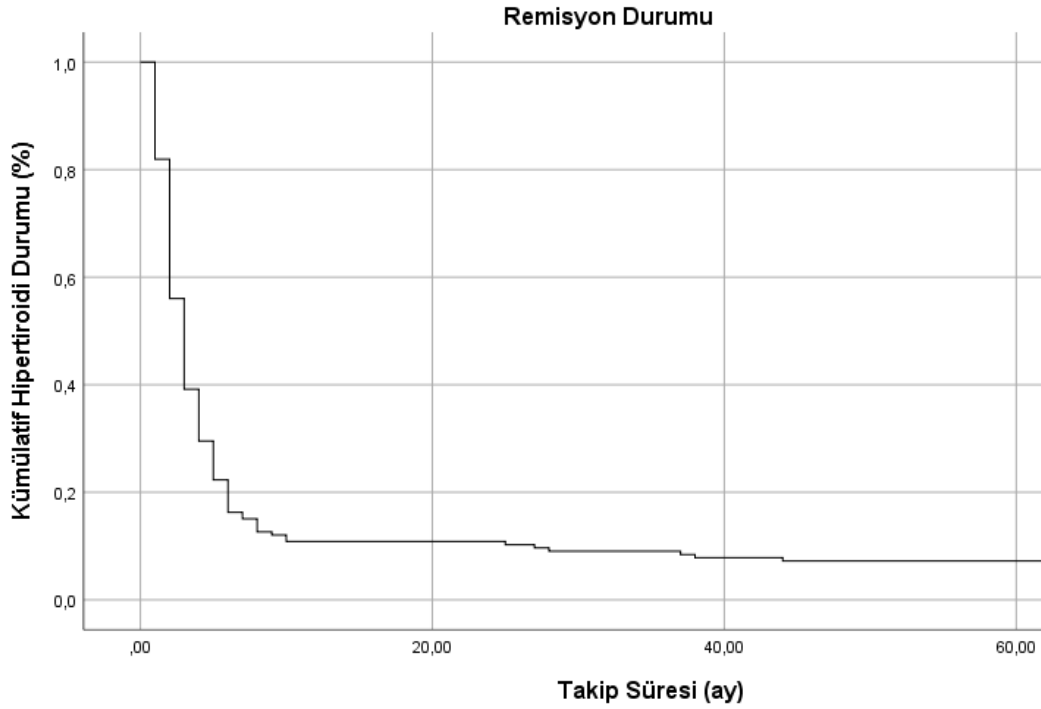
Hastaların 122'si (%73.5) TA, 44'ü (%26.5) TMNG tanılı idi. Tanıya göre sınıflandırdığımızda TSH, sT3, sT4, tiroid hacmi, yaş, cinsiyet dağılımı, takip süresi, tedavi öncesi ATİ kullanımı, total Tc tutulumu, anti-TG pozitifliği, anti-TPO pozitifliği ve RAİ tedavi dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TMNG tanılı hastaların yaşları, TA tanılı hastaların yaşlarından daha yüksekti (72 vs 67;  $p=0.018$ ).TMNG tanılı hastaların aktif nodül boyutu ortanca değeri 39 mm (IQR, 25-60), TA hastaların ise 27 (IQR, 17-34)idi ( $p<0.001$ ). (Tablo 5.1)

Tedavi sonuçları tanı grupları arasında karşılaştırıldığında ise TA tanılı hastaların %61.5 (n=75) ötiroid, %31.2 (n=38) hipotiroid, %7.3 (n=9) hipertiroid durumda iken; TMNG tanılı hastaların %63.6 (n=28) ötiroid, %26.6 (n=13) hipotiroid, %6.8 (n=3) hipertiroid olarak saptanmıştır. Tanıya göre tedavi sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.968$ ). (Tablo 5.1)

### 4.3 Kaplan Meier Analizi

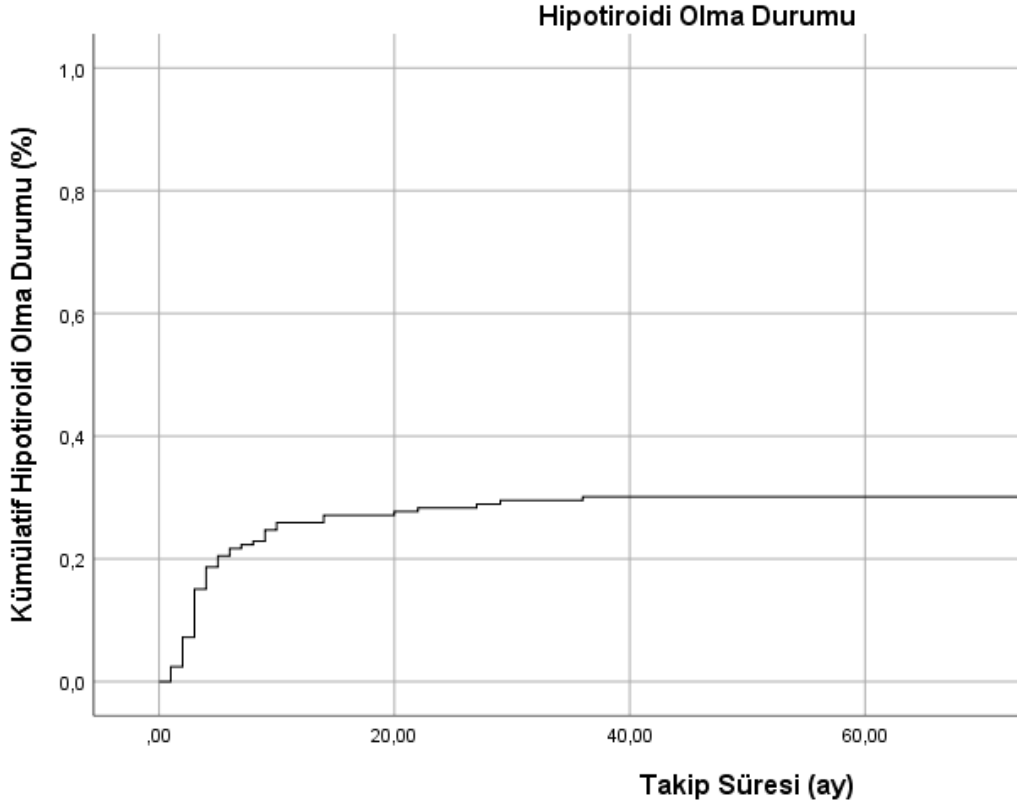
Çalışmadaki 166 hipertiroidili hasta remisyona (ötiroidi ve hipotiroidi durumu) girme durumu ve süresi açısından Kaplan Meier analizi değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası hastaların %92.8 'inin 1 yıl içerisinde hızlı bir şekilde remisyona girdiği saptandı.(Şekil 5.1)



**Şekil5.1:**İncelenen hastaların remisyona girme sürelerinin Kaplan Meier Analizi ile değerlendirilmesi

Hipotiroidiye giren 51 hasta da Kaplan Meier analizi ile değerlendirildiğinde hipotiroidi gelişen hastaların %85'inin ilk 10 ayda hipotiroidiye girdiği saptanmıştır. Hipotiroidiye girme süresinin ortancası 4 ay (IQR, 3-7.75) olarak saptanmıştır.(Şekil 5.2)





**Şekil 5.2:** İncelenen hastaların hipotiroidiye girme sürelerinin Kaplan Meier Analizi ile değerlendirilmesi

#### 4.4 Tedavi Sonuç Gruplarının Bulguları

Hastalar tedavi yanıtına göre karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, TSH, sT4 sT3, nodül boyutu, takip süresi, ATİ kullanımı, anti-TPO pozitifliği, anti-TG pozitifliği, total Tc tutulumu ve tedavide kullanılan RAİ dozu açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İncelenen hastalarda tiroid hacmi açısından ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (Tablo 5.2)

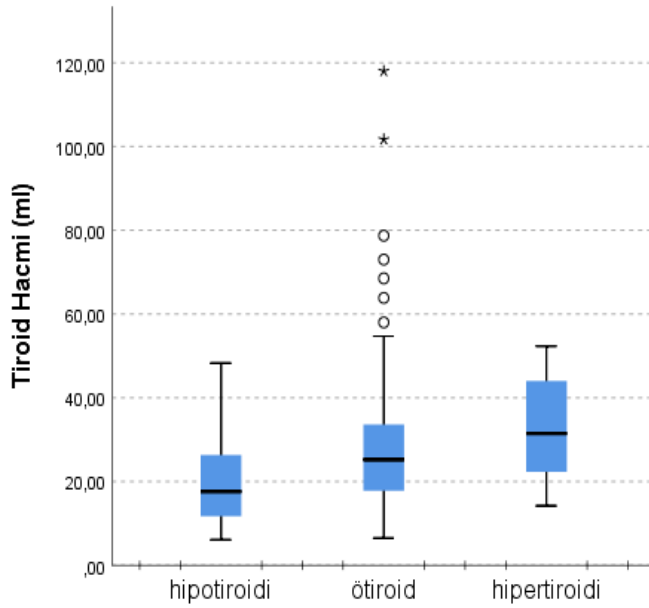
Hipotiroidi olanların tiroid hacmi ortancası ötiroid ve hipertiroidi olanlardan daha düşüktür ( $p=0.002$ ). (Tablo 5.2) Yapılan post hoc analizde farkın hangi ikili gruptan kaynaklandığı bakıldığında ötiroid-hipotiroid olanlar arasında ve hipertiroid-hipotiroid olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (ötiroid-hipotiroid  $p=0.005$ , hipertiroid-hipotiroid  $p=0.018$ ) (Şekil 5.3)

	Hipotiroid	Ötiroid	Hipertiroid	p-değeri
<b>Yaş(yıl); median(IQR)</b>	65 (56-73.5)	68 (60.5-74)	72.5 (67.8-74.3)	0.239*
<b>Kadın; n (%)</b>	34(%66)	64(%62)	4(%33)	0.100**
<b>Ati kullanımı; n(%)</b>	35(%68)	57(%55)	10(%83)	0.076**
<b>TSH(uIU/mL); median(IQR)</b>	0.07 (0.011-0.29)	0.04 (0.01-0.22)	0.07 (0.009-0.14)	0.710*
<b>sT4(ng/dl); median(IQR)</b>	1.23 (0.99-1.45)	1.25 (1.10-1.46)	1.16 (1.01-1.49)	0.61*
<b>sT3(pg/mL); median(IQR)</b>	2.85 (2.40-3.70)	3.24 (2.64-3.86)	3.11 (2.85-3.72)	0.356*

<b>Nodül boyutu(mm); median(IQR)</b>	27.5 (16.3-35.8)	31 (21-38)	30 (22-37.5)	0.291*
<b>Takip süresi(ay); median(IQR)</b>	27 (13.5-43)	19 (10.5-31.5)	21 (14-27)	0.058*
<b>RAİ dozu(mci); median(IQR)</b>	15	15	15	0.939*
<b>Total Tc tutulumu (%); median(IQR)</b>	12.7 (5.5-20.5)	10.4 (3-22.4)	14 (10-29.1)	0.595*
<b>Tiroid hacmi(ml); median(IQR)</b>	17.6 (11.7-26.4)	25.3 (17.9-33.6)	31.5 (23.3-42.0)	0.002*

\*Kruskal-Wallis testi \*\*Ki-kare testi

**Tablo 5.2:** Tedavi sonrası sonuç gruplarının karşılaştırması



**Şekil 5.3:** Tedavi sonucuna göre tiroid hacimlerinin karşılaştırması

#### 4.5 Lojistik Regresyon Analizi ve Diğer Makine Öğrenim Modellerinin Sonuçları

Hipotiroidiyi öngörme üzerine yapılan lojistik regresyon analizinde tiroid hacmi ve TSH ile anlamlı bir model oluşturulmuştur ( $R^2 = \%20$ ). Tiroid hacminin 1 ml azalması hipotiroidi riski ihtimalini %6 oranında arttırmaktadır ( $p=0.002$ ; OR 0.941; 95% GA 0.904-0.978;  $\beta=0.061$ ). Yine aynı analizde TSH değerlendirildiğinde  $p=0.073$  olarak bulunmuş ve TSH 'ın her 0.1 birim artışının hipotiroidi riskini %8 kat arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (OR=1.876; 95% GA 0.942-3.734;  $\beta=0.629$ ).

Bu aşamadan sonra verilerimiz açık kaynak kodlu makine öğrenim modelleri kullanılan Rapidminer programına aktarıldı. Dokuz ayrı makine öğrenim modelinin doğruluk, sınıflama hatası, AUC, sensitivite, spesifite özellik sayısı ve özellik seti karşılaştırıldı. (Tablo 5.3)

Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite	Sınıflandırm a Hatası	Özellik Sayısı	Özellik seti
Naive Bayes	0.68±0.19	0.74±0.11	0.36±0.41	0.91±0.08	0.25±0.11	2	ATİ.TSH
Genelleştiril miş Doğrusal Model	0.70±0.24	0.62±0.10	0.41±0.42	0.67±0.20	0.38±0.10	1	Tiroid Hacmi
Lojistik Regresyon	0.70±0.24	0.62±0.10	0.4±0.42	0.67±0.20	0.38±0.10	1	Tiroid Hacmi
Fast Large Margin	0.70±0.24	0.62±0.10	0.41±0.42	0.67±0.20	0.38±0.10	1	Tiroid Hacmi
Derin Öğrenme	0.68±0.24	0.57±0.11	0.41±0.42	0.61±0.18	0.42±0.11	2	Cinsiyet. Tiroid Hacmi

<b>Karar Ağacı</b>	0.55±0.06	<b>0.72±0.07</b>	0	<b>0.99±0.01</b>	<b>0.27±0.07</b>	2	Yaş. Tiroid Hacmi
<b>Rastgele Orman</b>	<b>0.61±0.24</b>	<b>0.72±0.07</b>	<b>0.33±0.31</b>	<b>0.94±0.08</b>	<b>0.27±0.07</b>	1	Tiroid Hacmi
<b>Gradyan artırma karar ağacı</b>	0.40±0.28	0.54±0.09	0.2±0.27	0.65±0.08	0.45±0.09	2	ATİ,st4
<b>Destek Vektör Makinesi</b>	0.41±0.15	<b>0.74±0.04</b>	0.05±0.11	<b>0.99±0.01</b>	<b>0.25±0.04</b>	1	Tiroid Hacmi

**Tablo 5.3:**Makine Öğrenim Modellerinin Performans Metriklerinin Karşılaştırması

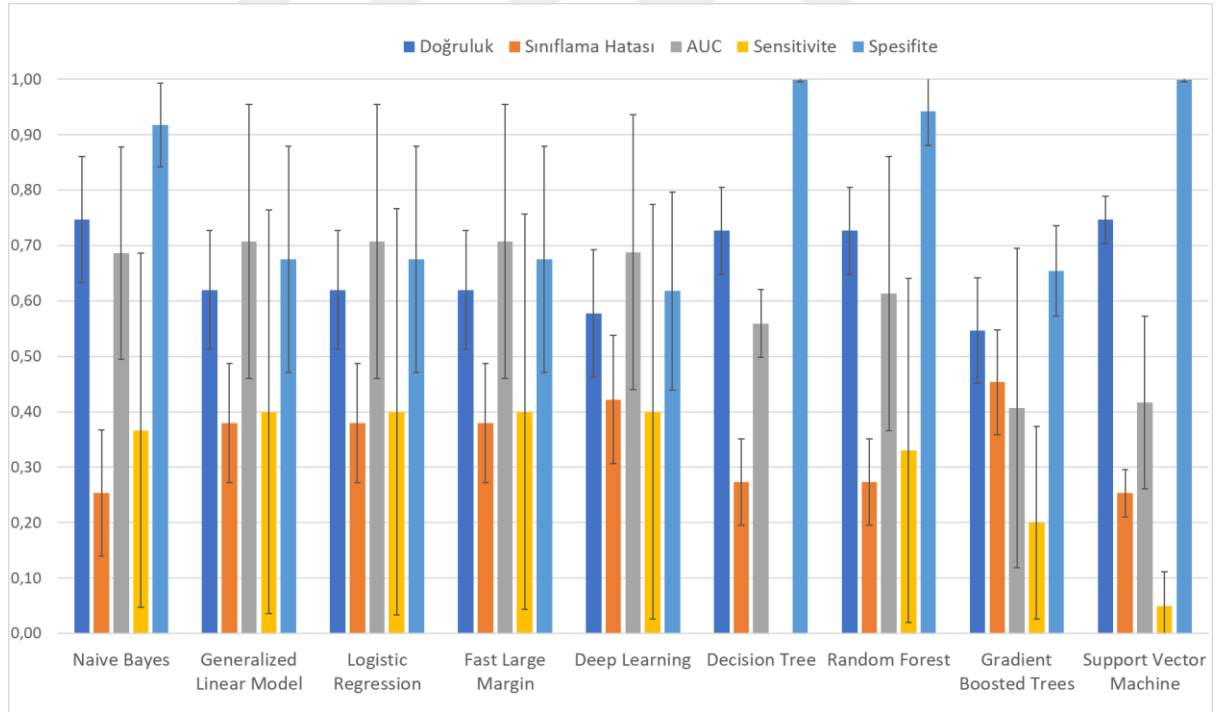
Doğruluk performansları açısından modeller incelendiğinde en yüksek doğruluk performansına sahip 4 model, %74 ile NB ve SVM ve %72 ile Karar Ağacı ve Rastgele Orman modelleri olarak saptandı. En düşük doğruluk performansı ise %54 ile GBDT modelinde saptandı.

Modellerin Sınıflandırma hatası incelendiğinde 4 modelin düşük hata oranları ile öne çıktığı görülmektedir. NB ve SVM de bu oran %25 olarak saptanırken; RF ve DT de %27 olarak gözlemlendi. En yüksek sınıflandırma hatası %45 ile GBDT modelindeydi.

AUC değeri açısından modeller karşılaştırıldığında GLM, LR, FLM modellerinin AUC değerinin birbirine eşit ve 9 model arasından en yüksek olduğu görüldü (AUC=0.70±0.24).%68 ile NB ve DL en yüksek ikinci değere; %61 ile RF ise en yüksek üçüncü değere sahipti.. %40 ile en düşük AUC değeri GBDT modelindeydi.

Doğruluk, sınıflama hatası ve AUC bir arada değerlendirildiğinde en iyi model performansının ilk sırada NB, ikinci olarak RF ve son olarak SVM olduğu görülmektedir. Bu 3 modelin tanı koyma performansları incelendiğinde spesiviteyi genellikle %90 üzeri ve birbirine yakın olarak bulunurken sensitiviteyi genel olarak düşük performans gözlemlendi. NB ve RF 'ın SVM den daha iyi sensitiviteye sahip olduğu görüldü ancak genel olarak modellerin sensitiviteyi standart sapmaları (değişkenlikleri) yüksek olduğu bulunmuştur. Sensitivite ile Spesivite beraber değerlendirildiklerinde NB ve RF nin SVM den üstün olduğu bulunmuştur (NB sensitivite %36, spesivite %91; RF sensitivite %33, spesivite %94).

Performans metriklerinin eş zamanlı değerlendirilmesinde en başarılı modelin NB olduğu ve bunu RF'nin izlediği gözlemlenmiştir. (Şekil 5.4)



Şekil 5.4

## 5.TARTIŞMA

İlk kez 1942 yılında Hertz ve Roberts, RAİ tedavisini hipertiroidizmi tedavi etmek için kullandıklarını ve başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir(113).

80 yılı aşkın süredir hipertiroidizm tedavisi için kullanılan RAİ tedavisi dünya çapında hekimler tarafından tercih edilen çok yaygın bir yöntem-dir. Özellikle TA ve TMNG tedavisinde öncelikle tercih edilen tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, tedavinin sonucu her zaman tahmin edilebilir değildir. Bir hastayı hipotiroid veya ötiroid hale getirmek terapötik bir başarı anlamına gelse de, hipotiroidi kronik ve ilaca bağımlı bir tiroid hastalığıdır(4,69).

Tedavinin sonucunu etkileyebilecek olası faktörleri belirleme girişiminde, cinsiyet, yaş, oftalmopati varlığı ve serum serbest T3 konsantrasyonu-nun ilgili olduğunu kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (69,114–116). Ancak çalışmaların bir çoğu remisyonu öngörme üzerineyken RAİ sonrası hipotiroidiyi etkileyen faktörleri inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Daha önce yaptığımız bir çalışmada bu faktörleri incelemiş ve artmış tiroid hacminin ve azalan TSH değerlerinin hipotiroididen koruduğunu bulmuştuk.(142) Bu çalışmamızda da toksik nodül nedeniyle RAİ tedavisi vermeden önce hipotiroidiye girme olasılığını arttıran risk faktörlerini bu kez daha yüksek vaka sayısı ile sadece klasik istatistiksel yöntemlerle değil makine öğrenimi modelini kullanarak yeniden gözden geçirmeyi amaçladık.

TA ve TMNG nedeniyle RAİ ile tedavi edilen 166 hastayı retrospektif olarak incelediğimiz çalışmamızda hastaların %30.7 sinde hipotiroidi geliştiğini saptadık. Bu hipotiroidin birçoğunun ilk 10 ay geliştiğini saptadık. LR analizinde bir önceki çalışmamızda olduğu gibi tiroid hacminde azalmanın ve TSH değerinde artışın hipotiroidi riskini artırdığını saptadık.Bununla beraber kullandığımız dokuz ayrı makine öğrenmesi modelinde özellikle NB ve RF modellerinin LR'a göre daha iyi hipotiroidi öngörüsü yapabilecek performans gösterdik-

lerini gördük. NB modelinde özellikle ATİ kullanımı ve TSH düzeylerinin hipotiroidi riskini öngörme üzerinde etkisi olduğunu saptadık.

Saptadığımız%30.7 lik post-RAİ hipotiroidi oranının, toksik nodül nedenli RAİ tedavisi alan diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında benzer olduğunu gördük. 1995 ile 2000 yılları arasında hipertiroidi hastalarının post-ablatif tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada oran %42 olarak bulunmuştur (117). Metso ve arkadaşlarının yaptığı daha kapsamlı bir diğer çalışmada ise bu oran %24 olarak bulunmuştur(118).

1975-95 yıllarında TA nedeniyle RAİ tedavisi alan 346 hasta retrospektif olarak incelendiğinde 20 yılın sonunda hipotiroidi oranı %60 olarak saptanmış; Hipotiroidizm riskini artıran faktörler arasında yaş ve MMI kullanımı anlamlı bulunmuştur(116). Yine bazı çalışmalarda genç hastaların RAİ tedavi-sinden sonra yaşlı hastalara oranla remisyon olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(119–121). Ancak bazı çalışmalarda tam aksine hastanın genç yaşta olmasının hipotiroidi olasılığını arttırabileceği de gösterilmiştir (69,118,122). Bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak hipotiroidi gelişiminde yaşın risk faktörü olmadığı gösteren birçok çalışma da mevcuttur(123,124). Bu nedendir ki literatürde yaş ile ilgili veriler netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda cinsiyet ile hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Hem RAİ tedavi etkinliği hem de hipotiroidi gelişim riskinin İnceleyen çalışmalarda da cinsiyet faktörü üzerinde olan sonuçlar çelişkilidir. RAİ tedavi etkinliğinin değerlendirildiği Boelaert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadın cinsiyetinin tedavi başarısının yüksek olduğu ve kadın cinsiyetinin hipotiroidizm gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (69). Allahabadia ve arkadaşlarının 813 hipertiroidili hasta ile yaptığı çalışma da bir önceki çalışmayı destekleyen sonuçlara ulaşmıştır (125). Bu sonuçların aksine erkek cinsiyetinin tedavi başarısının yüksek olduğu ve hipotiroidizm gelişimi açısından risk faktörü olduğu birçok çalışma da literatürde yer almaktadır. Ocak



2017 ile Aralık 2018 arasında RAİ ile tedavi edilen 312 GH ile yapılan bir çalışmada erkek cinsiyetine sahip olmanın hipotiroidizm gelişimi için temel risk faktörlerinden biri olarak saptanmıştır (126). Wan M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da benzer bir sonuç bulunmuştur (127). Bizimle aynı sonuca ulaşan pek çok araştırma da literatürde yer almaktadır (72,123,128). GH ve TNG nedeniyle RAİ alan 500 hastanın tedavi etkinliğinin demografik olarak değerlendirildiği çalışmada ise cinsiyet faktörünün sonuca etkisi anlamlı bulunmamıştır.(129)

Çalışmamızda ATİ kullanımının tedavi sonucuna etkisi LR analizinde anlamlı etkisi saptamazken NB modelinde anlamlı bir değişken olarak bulunmuştur. RAİ tedavi sonuçları ile ATİ kullanımı ilişkisini inceleyen başka çalışmalar da birlikte değerlendirildiğinde literatürdeki bilgilerin çelişkili olduğu görülmüştür.

Ülkemizde 233 TA tanılı hastanın RAİ tedavisi sonrası değerlendirildiği bir çalışmada da ATİ'nin tedavi sonucunu etkilemediği saptanmıştır (71). GH ile yapılan iki ayrı çalışmada da MMI veya karbimazolün, RAİ tedavisi verilmeden en az bir gün önce ilaç kesilmesi koşuluyla, kür oranı üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir(130,131). Stachura ve arkadaşları tarafından yapılan GH ve TMNG li hastaların ayrı ayrı ele alındığı bir diğer çalışmada ise ATİ kullanımının ötiroidizm üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (132).

Boelaert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucunda ise tedaviden önce veya sonra iki haftalık süreçte ATİ kullanımının nüks/persistan hastalık riskini arttırmadığı ancak hipotiroidizm riskini anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir(69).Soliter toksik nodül nedeniyle RAİ tedavisi alan 105 hastanın retrospektif incelendiği bir diğer çalışmada da RAİ tedavisinden önce ATİ kullanımı hipotiroidizm gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (133). Bununla birlikte ATİ kullanımının, RAİ tedavi başarısını azalttığı gösterilen çalışmalar da vardır.(134–136). ATİ kullanımının iyot uptake ini azaltması bu durumun nedeni olarak öne sürülmüştür.(137). Walter ve

arkadaşlarının tüm hipertiroidi etiyolojileri ile yaptığı 1306 hasta içeren randomize kontrollü çalışmada, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası erken dönemde (1 hafta içerisinde) ATİ kullanımının tedavi başarısızlığı riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada çıkarılan bir baksa sonuç ise ATİ kullanımının hipotiroididen koruduğu yönündedir.(138) RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanımının tedavi etkinliği üzerinde negatif etkinliği konusunda PTU daha çok suçlanmaktadır.Bu çalışmalar, öncesinde PTU kullanımının, RAİ tedavisi sonrası kür oranı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin, RAİ uygulamasından 2 ay öncesine kadar ilaç kesilse bile devam edebileceği göstermiştir.(139–141)

Çalışmamız sonucunda post-RAİ hipotiroidiyi öngörmede tiroid hacminin önemli faktörden biri olduğu tespit edilmiş olup bu sonuç daha önceki çalışmamızı desteklemektedir (142). Çalışmamızda tiroid hacminin 1 ml azalması hipotiroidi riskini %6 oranında arttırmaktadır olarak bulduk. Ancak tiroid hacminin etkisi LR da belirgin iken, bu bulgu en iyi performans gösteren YZ modeli olan NB de belirgin değildi. Literatürdeki birçok çalışma tiroid hacminin ,remisyona girme durumuna etkisini veya tedavi sonrası hacim değişikliğini değerlendirmiştir. Tiroid bez boyutu ile RAİ tedavisi başarı oranı (hipo- veya ötiroidi olma durumu) arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (121,125,143–146). Ancak bu çalışmaların büyük bir kısmının GH üzerinde yapılmıştır. Peters ve arkadaşlarının GH 'ları üzerinde yaptığı prospektif çalışmanın sonunda tiroid hacminin azalması ile tedavi başarısının açıkça arttığı sonucuna ulaşılmıştır.Onbeş ml ve altındaki tiroid hacmine sahip GH'larında tedavi başarısı %80 gibi büyük bir oranda saptanmıştır (143). Yine Chiovato ve arkadaşları tarafından Graves vakalarında yapılan bir diğer çalışmada post-RAİ hipotiroidi görülen hastaların tiroid hacimleri diğerlerinden belirgin olarak düşüktü(146).GH, TA, TMNG tanılı 217 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada ise graves tanılı hastalara 10mci,TMNG ve TA tanılı hastalar 15 mci RAİ verilmiş ve düşük volümlü tiroid hacminin hipotiroidi gelişiminde rolü olduğu bulunmuştur (150).RAİ tedavisinin tiroid volümü üzerindeki uzun dönem etkilerini TA tanılı hastalarında takip eden

2 çalışmada da RAİ tedavisi sonrası tiroid volümünün zamanla küçüldüğü saptanmıştır.(147,148).Benzer sonuçlar Guhlmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da elde edilmiştir (149).

Literatürde RAİ öncesi TSH değeri ve hipotiroidi arasında ilişkiyi açıklayan yeterli veri olmamakla birlikte TSH değerinin RAİ sonucu üzerinde etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar bizim çalışmamızdan farklı olarak tedavi başarısı üzerine yoğunlaşmışlardır (151,152). Pedersen ve arkadaşları yüksek TSH düzeyinin yüksek tedavi etkinliği ile korele olduğunu ileri sürmüşlerdir (151). Rekombinant TSH uygulaması ile birlikte RAİ tedavisi uygulanan non-toksik multinodüler guatr tanılı hastalar ile ilgili çalışmalar da bu görüşü destekler niteliktedir (153,154).

RAİ tedavisi öncesi TSH seviyeleri baskılı olan hastaların tedavi sonrası hipotiroidizm görülme oranının düşük olacağı öne sürülebilir.Verilen RAİ TNG'deki otonom fonksiyonu olmayan normal dokuya düşük TSH değerlerinde yeterince giremeyecektir: Ancak TSH değerleri yükseldikçe artan TSH 'ın etkisiyle normal dokularda daha fazla RAİ'a maruz kalacaklardır.Bu durumda da hipotiroidi görülme olasılığının artacağı söylenebilir. Ocak 1994'ten Aralık 2000'e kadar RAİ ile tedavi edilen 98 Graves hastası ve 88 TNG lı hastaların RAİ sonrası hipotiroidi gelişimi ile TSH seviyesi arasındaki ilişki araştırılmış RAİ tedavisi anından baskılı TSH düzeyine sahip hastaların takibinde hipotiroidi gelişme oranı daha düşük bulunmuştur.(155) TSH ve RAİ tedavi ilişkisini araştıran başka bir çalışmada ise tedavi öncesi baskılı TSH değerinin hipotiroidi olasılığını azalttığı sonucuna varılmıştır (156). Bizim çalışmamızda literatürdeki bu sonuçları destekler niteliktedir. Çalışmamızda TSH'ın da hipotiroidiyi öngörebilecek bir faktör olduğu saptanmış olup LR 'da TSH değerinin her 0.1 birimlik artmasının hipotiroidi riskini %8 arttırdığı sonucuna varılmıştır.En iyi performans gösteren model olan NB de de TSH değeri önemli ağırlığa sahip bir değişken olarak saptandı.

Ayrıca yüksek sT4 ve sT3 düzeyinin yüksek tedavi başarısızlığı ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır.(157–159) Boelaert ve arkadaşları ilk tanı anında ölçülen yüksek sT4 düzeyinin tedavi etkinliğini azalttığını göstermişlerdir.(69)Diğer yandan TSH, sT3 ve sT4 düzeyi ile tedavi etkinliği arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösterenler de vardır.(141,160) Carceller ve arkadaşlarının RAİ ile tedavi edilen TNG tanılı 69 hasta ile yaptığı bir çalışmada tanı anında saptanan subklinik ve aşikar hipertiroidi ile RAİ tedavisi başarısı ve hipotiroidizm arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir.(161) Bizim de çalışmamızda sT3 ve sT4 düzeyleri ile hipotiroidi gelişme arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda tiroid nodül boyutu ile hipotiroidi gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. RAİ ile nodül boyutu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda sıklıkla tedavi sonrası nodül boyutundaki değişikliklere ya da nodül boyutuna göre kür oranına odaklanılmıştır.Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TA nedeniyle RAİ verilen hastalar prospektif olarak 12 ay boyunca nodül boyutlarındaki değişim açısından incelenmiş ve nodül boyutları-nın %54 oranda azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (162). Benzer sonuçlara sahip bir çalışma Hegedüs ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmadaki hastalarda hiç hipotiroidizm gözlenmemiştir ancak bu bulgu takip süresinin 3 ay gibi kısa bir süre olması ve 27 hasta ile yapılmasından kaynaklanıyor olabilir (163). RAİ tedavisi sonrası tiroid nodüllerinin küçüldüğü sonucuna ulaşan benzer çalışmalarda mevcuttur(84,164,165).

Marzia ve arkadaşlarının 1402 hasta sayısı ile 50 yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada RAİ dozundan bağımsız olarak küçük nodülleri olan hastalarda hipotiroidi görülme insidansında belirgin bir artış olduğu saptanmıştır (166). Schiavo ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır (167). Tarafımızca hipotiroidiyi öngörme için daha önce yapılan bir çalışma ise bir önceki çalışmanın aksine nodül boyutu arttıkça hipotiroidi riskinin arttığı saptanmıştır (142).

Tiroid konusunda yapılan ML çalışmaları henüz az sayıdadır ve içeriklerinde malignite , ilaç dozu ve, hastalık tahminine öncelik verildiği gözlenmiştir.(168–172) Guo ve arkadaşlarının 2.423 hastayı retrospektif olarak incelediği bir çalışmada dört ML modeli kullanılarak tiroid tümörlerinin benign-malign ayrımı tahmin edilmeye çalışılmıştır. Ancak sonuçların iş yükünü azaltmada yardımcı olmadığı düşünölmüştür.(173) Amiodarona bağlı tiroid disfonksiyon riskini tahmin etmek için ML kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada ise GBDT modeli en iyi tahmin modeli olarak saptanmıştır.(174) Bu tahmin modelinin de klinisyenleri desteklemek için kullanılacağı öngörölmüştür.

Çalışmamıza benzer Duan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada GH'nda RAİ tedavisi sonrası erken hipotiroidiyi ML ile tahmin etme üzerine yapılmış olup tiroid hacminin öngörücü önemli bir parametre olduğu bulunmuştur(175).

Makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları genellikle hasta sayısı arttığı zaman daha iyi olmaktadır.Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri her ne kadar 10 yıllık verileri içerse de vaka sayısının azlığıdır. İleride yapılacak çalışmalarda vaka sayısının artırılması ile modellerin tahmin performansı daha da gelişebilir. Diğer bir kısıtlılığımızı da verilerin retrospektif olarak elde edilmesidir. Çalışmayı planlarken nodüllerin hacim hesabını yapmayı planlamıştık ancak retrospektif diyazndan dolayı nodüllerin tüm boyutlarına ulaşamadık ve bu mümkün olmadı. Nodüllerde sadece en büyük boyutun kullanılabilirdi. Retrospektif veri toplamanın diğer bir dezavantajı da vakaların tedavi sonrası kontrol aralıklarının düzensiz olmasıdır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda TA nedeniyle RAİ verilmesinin %30 oranında hipotiroidiye yol açtığını ve bunun sıklıkla ilk yıl içerisinde gerçekleştiğini saptadık.Daha önceki yaptığımız çalışma ile benzer şekilde düşük tiroid hacmi ve yüksek TSH düzeylerinin hipotiroidi riskini arttıracaklarını ortaya koyduk.Bu çalışmamız da ise ek olarak ML modellerinin klasik yöntemlere göre post-RAİ hipotiroidiyi daha iyi tahmin edebileceğini gösterdik. Özellikle ATİ kullanımı ve TSH düzeylerinin, en yüksek performansı gösteren ML yöntemi olan NB algoritmasında öne çıkan değişkenler olduğu saptandı.

## 7.KAYNAKLAR

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet Lond Engl. 27 Ağustos 2016;388(10047):906-18.
2. temd2023 tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu [İnternet]. [a.yer 25 Haziran 2023]. Erişim adresi: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl\\_kilavuz.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf)
3. Badiu C. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. Acta Endocrinol Buchar. 2019;15(3):416.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, vd. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Ekim 2016;26(10):1343-421.
5. van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. J Endocrinol Invest. Aralık 1992;15(11):797-800.
6. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Nisan 1998;8(4):277-82.
7. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. Arch Intern Med. 28 Haziran 1999;159(12):1364-8.
8. Keleş H. TIPTA YAPAY ZEKA UYGULAMALARI. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 31 Aralık 2022;24(3):604-13.

9. Liu P ran, Lu L, Zhang J yao, Huo T tong, Liu S xiang, Ye Z wei. Application of Artificial Intelligence in Medicine: An Overview. Curr Med Sci. 2021;41(6):1105-15.

10. Gardner DG, editör. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 10th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC; 2017. 944 s.

11. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 26 Haziran 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537203/>

12. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. Nisan 2010;43(2):221-7, vii.

13. Moore's Clinically Oriented Anatomy.

14. Pathophysiology Of Disease 8th Edition - Gary D Hammer Kitabı.

15. Cecil RLF, Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition -- Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine. Elsevier Health Sciences; 2012. 2848 s.

16. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Cecil Medicine - Türkçe. 24. bs. 2015.

17. Doğan A. (Çev.Ed.) WFG. Ganong Tıbbi Fizyoloji 16. baskı. 16. bs.

18. Altan N Palme Yayıncılık. Ankara 2000; ss.587-591. İçinde.

19. Harrison's Principles of Internal Medicine [ 17th Edition ] - Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo |.



20. Stephen J. McPhee. Hastalıkların Patofizyolojisi 6. Baskı. (Çev. Ed., Çoban E), Ankara: Palme Yayıncılık, 2012.

21. Sabatino L, Lubrano V, Balzan S, Kusmic C, Del Turco S, Iervasi G. Thyroid hormone deiodinases D1, D2, and D3 are expressed in human endothelial dermal microvascular line: effects of thyroid hormones. Mol Cell Biochem. Ocak 2015;399(1-2):87-94.

22. Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function tests. Clin Med. Haziran 2013;13(3):282-6.

23. Biondi B. The Normal TSH Reference Range: What Has Changed in the Last Decade? J Clin Endocrinol Metab. 01 Eylül 2013;98(9):3584-7.

24. Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Gürler İliçin, Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU, Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR, Prof. Dr. Serhat ÜNAL. İç Hastalıkları Özet Kitabı. 2017. bs.

25. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. J Clin Endocrinol Metab. Haziran 2013;98(6):2247-55.

26. Kuscu B, Eroğlu M. The sonographic pattern of nodule and thyroid fine needle aspiration cytology in the evaluation of thyroid malignancy risk. Fam Pract Palliat Care. 07 Şubat 2023;8(1):1-9.

27. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, vd. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. Radiology. Haziran 2008;247(3):762-70.

28. Huang BL, Ebner SA, Makkar JS, Bentley-Hibbert S, McConnell RJ, Lee JA, vd. A Multidisciplinary Head-to-Head Comparison of American College of Radiology Thyroid Imaging and Reporting Data System and American Thyroid Association Ultrasound Risk Stratification Systems. The Oncologist. Mayıs 2020;25(5):398-403.

29. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta*. 08 Haziran 1993;1154(1):65-82.

30. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, vd. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. Şubat 2003;24(1):48-77.

31. The sodium-iodide symporter - PubMed [Internet]. [a.yer 26 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379719/>

32. Giovanella L, Ceriani L, Treglia G. Role of isotope scan, including positron emission tomography/computed tomography, in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 01 Ağustos 2014;28(4):507-18.

33. Piccardo A, Puntoni M, Bertagna F, Treglia G, Foppiani L, Arecco F, vd. <sup>18</sup>F-FDG uptake as a prognostic variable in primary differentiated thyroid cancer incidentally detected by PET/CT: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Ağustos 2014;41(8):1482-91.

34. Sarkar SD. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? *Semin Nucl Med*. Temmuz 2006;36(3):185-93.

35. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, vd. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med*. 01 Ekim 2012;53(10):1633-51.

36. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, vd. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Kasım 2019;46(12):2514-25.

37. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, vd. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American

Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Haziran 2011;21(6):593-646.

38.Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med. Haziran 1990;88(6):631-7.

39.Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. Indian Heart J. 2017;69(4):545-50.

40.Small D, Gibbons W, Levy RD, de Lucas P, Gregory W, Cosio MG. Exertional dyspnea and ventilation in hyperthyroidism. Chest. Mayıs 1992;101(5):1268-73.

41.Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr J. Aralık 2003;50(6):657-61.

42.Holzapfel HP, Führer D, Wonerow P, Weinland G, Scherbaum WA, Paschke R. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab. Aralık 1997;82(12):4229-33.

43.Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. Kasım 1997;82(11):3885-91.

44.Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. Physiol Rev. Temmuz 1992;72(3):667-97.

45.Parma J, Duprez L, Van Sande J, Hermans J, Rocmans P, Van Vliet G, vd. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas. J Clin Endocrinol Metab. Ağustos 1997;82(8):2695-701.

46. Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Parmentier C, Monier R. gsp mutations in human thyroid tumours. *Oncogene*. Nisan 1991;6(4):677-9.

47. Paschke R. Constitutively activating TSH receptor mutations as the cause of toxic thyroid adenoma, multinodular toxic goiter and autosomal dominant non autoimmune hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 1996;104 Suppl 4:129-32.

48. Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont J, Vassart G. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca<sup>2+</sup> cascades. *Mol Endocrinol Baltim Md*. Haziran 1995;9(6):725-33.

49. Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, Ishikawa N, Ito K, Yamashita T, vd. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 1995;80(9):2607-11.

50. Holzapfel HP, Bergner B, Wonerow P, Paschke R. Expression of G(alpha)(s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. *Eur J Endocrinol*. Temmuz 2002;147(1):109-16.

51. Trülzsch B, Krohn K, Wonerow P, Chey S, Holzapfel HP, Ackermann F, vd. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gsalpha mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med Berl Ger*. 2001;78(12):684-91.

52. Duprez L, Hermans J, Van Sande J, Dumont JE, Vassart G, Parma J. Two autonomous nodules of a patient with multinodular goiter

harbor different activating mutations of the thyrotropin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* Ocak 1997;82(1):306-8.

53. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* Mayıs 1991;229(5):415-20.

54. Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab.* Mart 2002;75(3):202-8.

55. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agretti P, Fiore E, Cetani F, vd. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 1998;83(2):492-8.

56. Russo D, Arturi F, Suarez HG, Schlumberger M, Du Villard JA, Crocetti U, vd. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* Nisan 1996;81(4):1548-51.

57. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg.* Şubat 2020;9(1):124-35.

58. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 01 Haziran 2019;94(6):1048-64.

59. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, vd., editörler. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [a.yer 05 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943/>

60. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(3):371-6.

61. Cesareo R, Palermo A, Pasqualini V, Manfrini S, Trimboli P, Stacul F, vd. Radiofrequency Ablation on Autonomously Functioning Thyroid Nodules: A Critical Appraisal and Review of the Literature. Front Endocrinol. 22 Mayıs 2020;11:317.

62. Thomas CG, Croom RD. Current Management of the Patient with Autonomously Functioning Nodular Goiter. Surg Clin North Am. 01 Nisan 1987;67(2):315-28.

63. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 03 Mart 2005;352(9):905-17.

64. Porterfield JR, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based Management of Toxic Multinodular Goiter (Plummer's Disease). World J Surg. 01 Temmuz 2008;32(7):1278-84.

65. TNTD, I-131 ile Hipertiroidizm Tedavi Uygulama Kılavuzu 2.0.

66. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. Drug Ther Bull. Haziran 2006;44(6):44-8.

67. Hastalarımızda Radyoaktif İyot Tedavisinin Sonuçları. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2001 23. 2001. (23).

68. Gul S. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ. İçinde 2020. s. 279-90.

69. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, vd. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). Ocak 2009;70(1):129-38.

70. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, vd. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Ekim 2008;35(10):1941-59.

71.Şakı H, Cengiz A, Yürekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 05 Ekim 2015;24(3):100-4.

72.Bakos B, Takács I, Nagy Z, Kósa JP, Balla B, Tóbiás B, vd. Long term efficacy of radioiodine treatment in hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* Ağustos 2013;121(8):494-7.

73.Hamilton WFD, Forrest AL, Gunn A, Peden NR, Feely J. Beta-adrenoceptor blockade and anaesthesia for thyroidectomy. *Anaesthesia.* 1984;39(4):335-42.

74.Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or Surgery for Toxic Thyroid Adenoma: Dissecting an Important Decision. A Cost-Effectiveness Analysis. *Thyroid®.* Kasım 2004;14(11):933-45.

75.Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JWA, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 2012;97(7):2243-55.

76.Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, vd. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid®.* Ekim 2016;26(10):1343-421.

77.Matte R, Ste-Marie LG, Comtois R, D'Amour P, Lacroix A, Chartrand R, vd. The pituitary-thyroid axis after hemithyroidectomy in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 1981;53(2):377-80.

78.Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): Surgery versus radioiodine. *Surgery.* 01 Aralık 2002;132(6):916-23.

79. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, vd. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology*. Aralık 2000;217(3):673-7.

80. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. *Eur J Endocrinol*. Mart 2005;152(3):341-5.

81. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, Valcavi R, Bizzarri G, Vitti P, vd. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 2014;99(10):3653-9.

82. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, vd. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 2014;28(4):601-18.

83. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol*. 2011;12(5):525-40.

84. Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, vd. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2015;100(5):1903-11.

85. Pacella CM, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, vd. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 2015;100(10):3903-10.

86. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, vd. 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 Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. Mayıs 2016;22(5):622-39.

87. Murphy KP. Machine learning: a probabilistic perspective. Cambridge, MA: MIT Press; 2012. 1067 s. (Adaptive computation and machine learning series).

88. erdincuzun. 01. Makine Öğrenmesi [İnternet]. Erdinç Uzun. 2016 [a.yer 19 Temmuz 2023]. Erişim adresi: [https://erdincuzun.com/makine\\_ogrenmesi/makine-ogrenmesi-metotlari/](https://erdincuzun.com/makine_ogrenmesi/makine-ogrenmesi-metotlari/)

89. Ayodele T. Machine Learning Overview. İçinde 2010.

90. Turhost. Makine Öğrenmesi (Machine Learning) Nedir? • Turhost Blog [İnternet]. Turhost Blog. 2020 [a.yer 19 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://www.turhost.com/blog/makine-ogrenmesi-machine-learning-nedir/>

91. New Advances in Machine Learning | IntechOpen [İnternet]. [a.yer 05 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://www.intechopen.com/books/3752>

92. Sen P, Hajra M, Ghosh M. Supervised Classification Algorithms in Machine Learning: A Survey and Review. İçinde 2020. s. 99-111.

93. Laskov P, Düssel P, Schäfer C, Rieck K. Learning Intrusion Detection: Supervised or Unsupervised? İçinde 2005. s. 50-7.

94. Ghahramani Z. Unsupervised Learning. İçinde: Bousquet O, von Luxburg U, Rätsch G, editörler. Advanced Lectures on Machine Learning: ML Summer Schools 2003, Canberra, Australia, February 2 - 14, 2003, Tübingen, Germany, August 4 - 16, 2003, Revised Lectures [İnternet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2004 [a.yer 05 Ağustos 2023]. s. 72-112.

(Lecture Notes in Computer Science). Erişim adresi:

[https://doi.org/10.1007/978-3-540-28650-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-28650-9_5)

95. Prakash J, Nithya D. A Survey On Semi-Supervised Learning Techniques. *Int J Comput Trends Technol.* 19 Şubat 2014;8.

96. Sutton RS, Barto AG. Reinforcement learning: an introduction. Cambridge, Mass: MIT Press; 1998. 322 s. (Adaptive computation and machine learning).

97. Iqbal JD, Vinay R. Are we ready for Artificial Intelligence in Medicine? *Swiss Med Wkly.* 09 Mayıs 2022;152:w30179.

98. Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, Niemeyer E, vd. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature.* Temmuz 2018;559(7714):400-4.

99. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, vd. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* Ocak 2020;577(7788):89-94.

100. D. V. Lindley, "Fiducial Distributions and Bayes' Theorem," *Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Vol. 20, No. 1, 1958, pp. 102-107.* - References - Scientific Research Publishing [İnternet]. [a.yer 31 Temmuz 2023]. Erişim adresi:  
[https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=730070](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=730070)

101. Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak.* 21 Aralık 2019;19(1):281.

102. Cox DR. The Regression Analysis of Binary Sequences. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1958;20(2):215-42.

103. Gao T, Xu P, Chen R, Wang XC, Dzakpasu M. Environmental risk assessment by using disability adjusted life year via constructing of a generalized linear model for morbidity estimation of waterborne pathogens. J Environ Manage. 01 Aralık 2021;299:113566.
104. Caruana R, Niculescu-Mizil A. An Empirical Comparison of Supervised Learning Algorithms. Proc 23rd Int Conf Mach Learn - ICML 06. 25 Haziran 2006;2006:161-8.
105. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. Mach Learn. 01 Eylül 1995;20(3):273-97.
106. Gehrke J, Ramakrishnan R, Ganti V. RainForest - A Framework for Fast Decision Tree Construction of Large Datasets. Data Min Knowl Discov. 20 Şubat 2000;4.
107. Qingyun C. Research on incremental decision tree algorithm. İçinde: Proceedings of 2011 International Conference on Electronic & Mechanical Engineering and Information Technology. 2011. s. 303-6.
108. Abdulhafedh A. Comparison between Common Statistical Modeling Techniques Used in Research, Including: Discriminant Analysis vs Logistic Regression, Ridge Regression vs LASSO, and Decision Tree vs Random Forest. OALib. 2022;09(02):1-19.
109. Quinlan JR. Induction of decision trees. Mach Learn. 01 Mart 1986;1(1):81-106.
110. Augmenting Graph Convolutional Networks with Textual Data for Recommendations | Advances in Information Retrieval [Internet]. [a.yer 31 Temmuz 2023]. Erişim adresi: [https://dl.acm.org/doi/abs/10.1007/978-3-031-28238-6\\_58](https://dl.acm.org/doi/abs/10.1007/978-3-031-28238-6_58)

111. Dinh A, Miertschin S, Young A, Mohanty SD. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak.* 06 Kasım 2019;19(1):211.
112. Goutte C, Gaussier E. A Probabilistic Interpretation of Precision, Recall and F-Score, with Implication for Evaluation. *İçinde* 2005. s. 345-59.
113. Daniels GH, Ross DS. Radioactive Iodine: A Living History. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Haziran 2023;33(6):666-73.
114. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2000;85(3):1038-42.
115. Manohar K, Mittal BR, Bhoil A, Bhattacharya A, Dutta P, Bhansali A. Factors predicting treatment failure in patients treated with iodine-131 for graves' disease. *World J Nucl Med.* Mayıs 2013;12(2):57-60.
116. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mart 2005;62(3):331-5.
117. Yaqub A, Choudhry MI, Wheaton J, Gress T. Post-ablative hypothyroidism. *W V Med J.* 2011;107(2):37-40.
118. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* Kasım 2004;61(5):641-8.
119. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A Randomized Comparison of Radioiodine Doses in Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Mart 2003;88(3):978-83.

120. Tamatea JAU, Conaglen JV, Elston MS. Response to Radioiodine Therapy for Thyrotoxicosis: Disparate Outcomes for an Indigenous Population. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:7863867.
121. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. Mart 2002;87(3):1073-7.
122. Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P. [Impact of pretreatment variables on the outcome of standardized 131I therapy with 150 Gray in Graves' disease]. *Nukl Nucl Med*. Nisan 1997;36(3):81-6.
123. Ahmad T, Khoja A, Rashid NH, Ashfaq MA. Outcome of radioactive iodine therapy in Toxic Nodular Goiter in Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2018;34(5):1146-51.
124. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of Solitary Autonomous Thyroid Nodules Treated with 131I. *N Engl J Med*. 15 Aralık 1983;309(24):1473-6.
125. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 2001;86(8):3611-7.
126. Hu RT, Liu DS, Li B. Predictive factors for early hypothyroidism following the radioactive iodine therapy in Graves' disease patients. *BMC Endocr Disord*. 29 Mayıs 2020;20(1):76.
127. Wan Mohamed WMI, Sayuti SC, Draman N. Hypothyroidism and its associated factors after radioactive iodine therapy among patients with hyperthyroidism in the Northeast Coast State of Malaysia. *J Taibah Univ Med Sci*. Ekim 2018;13(5):432-7.

128. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, vd. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Şubat 2012;76(2):297-303.
129. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci AMS*. 30 Ağustos 2010;6(4):611-6.
130. O S, M Z, G S, M S, P R, K W, vd. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Nisan 1999 [a.yer 25 Temmuz 2023];84(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199759/>
131. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 2001;86(8):3488-93.
132. Stachura A, Gryn T, Kałuża B, Budlewski T, Franek E. Predictors of euthyreosis in hyperthyroid patients treated with radioiodine 131I–: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 01 Haziran 2020;20:77.
133. Bolusani H, Okosieme OE, Velagapudi M, Parsons K, Lazarus JH. Determinants of long-term outcome after radioiodine therapy for solitary autonomous thyroid nodules. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2008;14(5):543-9.
134. Nakazato N, Yoshida K, Mori K, Kiso Y, Sayama N, Tani JI, vd. Antithyroid drugs inhibit radioiodine-induced increases in thyroid autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Ağustos 1999;9(8):775-9.

135. Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Jaïs JP, Heshmati HM, Chevalier A, vd. Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mart 1993;34(3):387-93.
136. Walter MA, Schindler C, Christ-Crain M, Müller-Brand J, Müller B. Different strategies to overcome the effect of carbimazole on high- and low-dose radioiodine therapy: results from continuous dose-effect models. *Eur J Clin Invest*. Ocak 2009;39(1):51-7.
137. Walter MA, Christ-Crain M, Müller B, Müller-Brand J. Radioiodine uptake and thyroid hormone levels on or off simultaneous carbimazole medication: a prospective paired comparison. *Nukl Nucl Med*. Şubat 2005;44(1):33-6.
138. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, vd. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 10 Mart 2007;334(7592):514.
139. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. Şubat 1998;83(2):685-7.
140. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Ağustos 1995;5(4):243-7.
141. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients

with Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Temmuz 2004;14(7):525-30.

142. Demir BK, Karakilic E, Saygili ES, Araci N, Ozdemir S. Predictors of Hypothyroidism Following Empirical Dose Radioiodine in Toxic Thyroid Nodules: Real-Life Experience. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* Ağustos 2022;28(8):749-53.

143. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Nisan 1997;7(2):247-51.

144. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, vd. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Eylül 2002;29(9):1118-24.

145. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* Temmuz 2005;153(1):15-21.

146. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, vd. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab.* Ocak 1998;83(1):40-6.

147. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* Şubat 1999;50(2):197-202.

148. Gołkowski F, Jabrocka-Hybel A, Huszno B. [Changes in thyroid volume after radioactive iodine therapy in patients with single toxic thyroid nodule]. *Przegl Lek.* 2005;62(5):284-6.



149. Guhlmann CA, Rendl J, Börner W. [Radioiodine therapy of autonomously functioning thyroid nodules and Graves' disease]. *Nukl Nucl Med.* Şubat 1995;34(1):20-3.
150. Machado C, Tavares P, Monteiro S, Rocha G, Silva F, Oliveira JM, vd. Outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. İçinde: *Endocrine Abstracts* [Internet]. Bioscientifica; 2017 [a.yer 20 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0049/ea0049ep1351>
151. Pedersen-Bjergaard U, Kirkegaard C. Serum TSH and the response to radioiodine treatment of toxic multinodular goitre. *Eur J Endocrinol.* Ekim 1997;137(4):365-9.
152. Clerc J, Dagousset F, Izembart M, Jais JP, Heshmati HM, Alcaïs A, vd. Radioiodine therapy of the autonomous thyroid nodule in patients with or without visible extranodular activity. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* Şubat 1995;36(2):217-23.
153. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, vd. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Eylül 2007;92(9):3424-8.
154. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Hegedüs L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med.* 24 Temmuz 2006;166(14):1476-82.
155. Adamali HI, Gibney J, O'Shea D, Casey M, McKenna TJ. The occurrence of hypothyroidism following radioactive iodine treatment of

toxic nodular goiter is related to the TSH level. *Ir J Med Sci.* Eylül 2007;176(3):199-203.

156. Pedersen-Bjergaard U, Kirkegaard C. Relationship between serum TSH and the responsiveness of toxic solitary autonomous thyroid nodules to radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol.* Aralık 1998;139(6):587-90.

157. DeGroot LJ, Manglabruks A, McCormick M. Comparison of RA 131I treatment protocols for Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* Şubat 1990;13(2):111-8.

158. Gómez Arnaiz N, Gómez Saez JM, Orti Llavería A, Gavaldá Mestre L, Mairal Pairó L, Soler Ramón J. [Results of treatment of Graves-Basedow disease with 131I at low calculated doses]. *Rev Clin Esp.* Şubat 1998;198(2):57-60.

159. Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, vd. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (131I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol Jpn.* Ağustos 1991;38(4):429-33.

160. Sanyal D, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chatterjee J, Raychaudhuri M, Mukherjee S, vd. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease. *J Indian Med Assoc.* Haziran 2008;106(6):360-1, 372.

161. Boj Carceller D, Liévano Segundo P, Navarro Beltrán P, Sanz París A, de Castro Hernández P, Monreal Villanueva M, vd. [Short-term results of treatment with 131I in patients with multinodular goiter: effect of the associated degree of hyperthyroidism and other variables]. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30(3):156-61.

162. Erdoğan MF, Küçük NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, vd. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in

patients with toxic adenomas. Nucl Med Commun. Kasım 2004;25(11):1083-7.

163. Hegedüs L, Veiergang D, Karstrup S, Hansen JM. Compensated 131I-therapy of solitary autonomous thyroid nodules: effect on thyroid size and early hypothyroidism. Acta Endocrinol (Copenh). Ekim 1986;113(2):226-32.

164. Marín JF, Maraña G, Salto L, Astigarraga B, Estrada FJ, Lucas T, vd. [Treatment of solitary toxic thyroid nodule with 131I: results in 43 patients]. Med Clin (Barc). 18 Mayıs 1991;96(19):730-2.

165. Tajiri J, Maruta T, Hamada K, Mizokami T, Higashi K. Radioiodine for patients with autonomously functioning thyroid nodules with a normal TSH level. Eur J Clin Invest. Eylül 2015;45(9):1003.

166. Ronga G, Filesi M, D'Apollo R, Toteda M, Di Nicola AD, Colandrea M, vd. Autonomous functioning thyroid nodules and 131I in diagnosis and therapy after 50 years of experience: what is still open to debate? Clin Nucl Med. Mayıs 2013;38(5):349-53.

167. Schiavo M, Bagnara MC, Camerieri L, Pomposelli E, Giusti M, Pesce G, vd. Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. Endocrine. Nisan 2015;48(3):902-8.

168. Thomas J, Ledger GA, Mamillapalli CK. Use of artificial intelligence and machine learning for estimating malignancy risk of thyroid nodules. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Ekim 2020;27(5):345-50.

169. Chen L, Chen M, Li Q, Kumar V, Duan Y, Wu KA, vd. Machine Learning-Assisted Diagnostic System for Indeterminate Thyroid Nodules. Ultrasound Med Biol. Ağustos 2022;48(8):1547-54.

170. Peng S, Liu Y, Lv W, Liu L, Zhou Q, Yang H, vd. Deep learning-based artificial intelligence model to assist thyroid nodule diagnosis and management: a multicentre diagnostic study. *Lancet Digit Health*. Nisan 2021;3(4):e250-9.

171. Chen SS, Zaborek NA, Doubleday AR, Schaefer SC, Long KL, Pitt SC, vd. Optimizing Levothyroxine Dose Adjustment After Thyroidectomy With a Decision Tree. *J Surg Res*. Aralık 2019;244:102-6.

172. Barrio M, Raeburn CD, McIntyre R, Albuja-Cruz M, Haugen BR, Pozdeyev N. Computer-Assisted Levothyroxine Dose Selection for the Treatment of Postoperative Hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Mayıs 2023;33(5):547-55.

173. Guo YY, Li ZJ, Du C, Gong J, Liao P, Zhang JX, vd. Machine learning for identifying benign and malignant of thyroid tumors: A retrospective study of 2,423 patients. *Front Public Health*. 2022;10:960740.

174. Lu YT, Chao HJ, Chiang YC, Chen HY. Explainable Machine Learning Techniques To Predict Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction Risk: Multicenter, Retrospective Study With External Validation. *J Med Internet Res*. 07 Şubat 2023;25:e43734.

175. Lian Duan, Han-Yu Zhang, Min Lv, Han Zhang, Yao Chen, Ting Wang, Yan Li, Yan Wu, Junfeng Li, Kefeng Li, Machine learning identifies baseline clinical features that predict early hypothyroidism in patients with Graves' disease after radioiodine therapy, 2022 May 27;11(5):e220119. doi: 10.1530/EC-22-0119.