UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikola A. Slijepčević

UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU MIKROKARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Doktorska disertacija

Beograd, 2015.

BELGRADE UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

Nikola A. Slijepčević

INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR THYROID MICROCARCINOMA

Doctoral dissertation

Belgrade, 2015.

Mentor:

Doc. dr Vladan Živaljević, docent, Katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Ivan Paunović, redovni profesor, Katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor, Katedra epidemiologije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Doc. dr Aleksandar Karanikolić, docent, Katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Datum odbrane:_____

Biljani, Maji i Ani

Zahvaljujem se doc. dr Vladanu Živaljeviću, mentoru, koji me je inficirao sa naučnom radoznalošću i pomogao da ne izgubim put u naučno-istraživačkom radu.

Veliku zahvalnost dugujem članovima komisije prof. dr Ivanu Paunoviću, prof. dr Sandri Šipetić Grujičić i doc. dr Aleksandru Karanikoliću koji su mi pružili pomoć u realizaciji doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svojim učiteljima hirurgije prof. dr Ivanu Paunoviću, prof. dr Aleksandru Diklići u i doc. dr Vladanu Živaljeviću koji su me usmeravali u mom kliničkom radu i omogućili vetar u leđa i „sigurnu" plovidbu hirurškim vodama.

Zahvaljujem se svim zaposlenima u Centru za endokrinu hirurgiju, KCS u Beogradu, na pomoći i razumevanju u toku izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se nastavnicima i saradnicima Instituta za epidemiologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, na znanju koji su mi preneli tokom doktorskih studija. Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Sandri Šipetić Grujičić na pruženoj pomoći u realizaciji doktorske disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Jeleni Marinković koja mi je pružila nesebičnu pomoć u statističkoj obradi i tumačenju podataka, ali i u ličnom razvoju i upoznavanju statistike.

Zahvaljujem se prijateljima koji su mi pružili neophodnu podršku, ohrabrenje, dobronamerne savete i utehu u teškim trenucima.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici koju čine Biljana, Maja i Ana Slijepčević, roditelji Aleksandar Slijepčević i Erica Susan Miller i brat Sava Slijepčević sa porodicom. Hvala Vam na ljubavi, strpljenju i podršci koju ste mi pružali i dalje pružate svih ovih godina, bez koje bavljenje hirurgijom i izrada ove doktorske disertacije ne bi bila moguća.

UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU MIKROKARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

REZIME

Uvod: Papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde (PTMC) se definiše kao tumor štitaste žlezde manji od 10 mm, koji se obično otkriva slučajno. PTMC je redak karcinom ali se poslednjih dekada beleži konstantan porast njegove incidencije, i to stopom većom nego za bilo koji drugi malignitet. PTMC još uvek nisu jasno definisan jedinstven klinički entitet. Samim tim još uvek ne postoji njihova opšte prihvaćena podela. Preporuke za lečenje postoje, ali nisu uniformne, te se pristup lečenju ovih pacijenata razlikuje od ustanove do ustanove kako kod nas, tako i u svetu.

Cilj: Cilj doktorske teze je bio da se ispita učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, kao i da se utvrdi koji su faktori rizika za pojavu PTMC u benignim oboljenjima štitaste žlezde.

Materijal i metod rada: Istraživanje je obuhvatilo 2466 pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde (hipertireoidizam, eutiroidna polinodozna stuma, tireoiditis i benigni tumori štitaste žlezde), od kojih je 403 pacijenta imalo benigno oboljenje štitaste žlezde i PTMC, u periodu od 01. maja 2008. godine do 01. maja 2013. godine, u Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije, u Beogradu. Za ispitivanje učestalosti PTMC i određivanje faktora rizika sprovedena je prvo retrospektivna kohortna studija na 2466 pacijenta. Potom je sprovedena anamnestička studija (studija slučajeva i kontrola) kojom je bilo obuhvaćeno 403 pacijenata sa histopaloškom verifikacijom PTMC (grupa obolelih), a od svih drugih pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde retrospektivne kohortne studije metodom slučajnog izbora formirana je kontrolna grupa (806) - . Oboleli i kontrole su mečovani u odnosu na tip benignog oboljenja štitaste žlezde (polinodozna struma, Hašimoto tireoiditis, benigni tumor štitaste žlezde, Graves-ova bolest, Plummer-ova bolest i toksični adenom). Pored ove anamnestičke studije bile su sprovedene još šest koje su se odnosile na pojedine benigne bolesti štitaste žlezde: 1. bolesnici sa polinodoznom strumom i PTMC (121), i kontrole sa polinodoznom strumom ali bez PTMC (242); 2. bolesnici sa Hašimoto tireoiditisom i PTMC (44), i kontrole sa Hašimoto tireoiditis ali bez PTMC (88); 3.

bolesnici sa benignim tumorom štitaste žlezde i PTMC (126), i kontrole sa benignim tumorom ali bez PTMC (252); 4. bolesnici sa Graves-ovom bolešću i PTMC (65), i kontrole sa Gravesovom bolešću ali bez PTMC (130); 5. bolesnici sa Plummerovom bolešću i PTMC (38), i kontrole sa Plummerovom bolešću ali bez PTMC (76); i 6. bolesnici sa toksičnim adenomom i PTMC (9), i kontrole sa toksičnim adenomom ali bez PTMC (18). Od obolelih i kontrola prikupljeni su podaci o izloženosti potencijalnim faktorima rizika (ukupno 44 potencijalnih faktora rizika). U statističkoj obradi podataka korišćene su standardne deskriptivne statističke metode i statističke analize značajnosti razlike učestalosti. Faktore rizika odredili smo pomoću univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize.

Rezultati: Prema rezultatu retrospektivne kohortne studije učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde iznosi 16,3%. Najveća je kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom (22%), dok je najniža kod pacijenata sa toksičnim adenomom (6,6%). Pacijenti koji su lečeni opsežnijim tipom operacije (totalna tiroidektomija, near-totalis tiroidektomija) imaju veću učestalost PTMC (17,7% vs. 13,4%). Učestalost PTMC je niža kod pacijenata sa hipertireozom. Nezavisni faktori rizika za PTMC su Hašimoto tireoiditis i opsežnija operacija. Nezavisni protektivni faktor je prisustvo hipertireoze. Za interglandularnu diseminaciju i obostranu diseminaciju PTMC nezavisni faktor rizika je isključivo veličina tumora. Nezavisni faktor rizika za multicentričnost PTMC je težina lobusa, a za bilateralnost folikularno-papilarna varijanta PTMC i težina lobusa sa PTMC-om. Prema rezultatima anamnestičke studije specifični nezavisni faktor rizika za pojavu PTMC je opsežnija hirurška procedura (totalna tiroidektomija, near-totalis tiroidektomija) za sve osobe sa benignim oboljenjima i posebno kod ispitanika sa samo benignim tumorom štitaste žlezde. Prebivalište na endemskom području je faktor rizika za sve osobe sa benignim oboljenjima, i posebno kod ispitanika sa samo Hašimoto tireoiditisom. Izloženost jonizujućem zračenju je nezavisni faktor rizika kod ispitanika sa polinodoznom strumom, a krvna grupa O je nezavisni faktor rizika kod ispitanika sa hipertireozom (pacijenti sa Graves-ovom bolešću i polinodoznom toksičnom strumom). Nezavisni protektivni faktor za sve osobe sa benignim oboljenjem je krvna grupa AB. Dugogodišnja struma je nezavisni protektivni faktor kod pacijenata sa polinodoznom strumom i polinodoznom toksičnom strumom.

Nezavisni protektivni faktor je veća težina štitaste žlezde za sve osobe sa benignim oboljenjima, kao i za osobe sa polinodoznom strumom i Hašimoto tireoiditisom.
Zaključak: Prema rezultatima retrospektivne kohortne studije učestalost PTMC u benignim oboljenjima štitaste žlezde je 16,3%. Pol i uzrast ne utiču na učestalost PTMC. Nezavisni faktori rizika za PTMC su Hašimoto tireoiditis i opsežnost operacije, dok je protektivni faktor hipertireoza. Prema rezultatu anamnestičke studije specifični nezavisni faktori rizika za pojedina benigna oboljenja su opsežnost operacije, prebivalište na endemskom području, krvna grupa O i izloženost jonizujućem zračenju. Specifični nezavisni protektivni faktori su krvna grupa AB, veća težina štitaste žlezde i dugogodišnja struma.

Ključne reči: karcinom štitaste žlezde, papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde, benigna oboljenja štitaste žlezde, retrospektivna kohortna studija, anamnestička studija, hirurgija, učestalost, faktori rizika, protektivni faktori

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR THYROID MICROCARCINOMA

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is defined as a thyroid tumour that measures less than 10 mm, and is usually discovered incidentally. Although, a rare tumour its incidence has dramatically increased in the past few decades. PTMC are still not a clearly defined clinical entity, and there classification is still a matter of discussion. Recommendations for their treatment are available, but they are not unified, and their treatment differs from institution to institution and from country to country.

Aim: The aim of this dissertation was to determine the incidence of PTMC in benign thyroid diseases and to establish whether there are risk factors or protective factors for their occurrence in benign thyroid diseases.

Material and method: The study included 2466 patients operated for benign thyroid disease (hyperthyroid diseases, multinodular goitre, thyreoiditis and benign thyroid tumours) of which 403 had benign thyroid disease and PTMC incidentally discovered on definite histopathological analysis, in the period between 1st May 2008 and 1st may 2013 at the Centre for endocrine surgery of the Clinical Centre of Serbia, in Belgrade, Serbia. To establish the incidence of PTMC and risk factors for PTMC we first undertook a retrospective cohort study that included all 2466 patients. Following this study, we performed a case-control study that included 403 patients with benign thyroid disease and PTMC (cases), and twice as many patients (806) with benign thyroid disease, but without PTMC (controls). The control group was formed by randomization from the whole group of patients with benign thyroid disease without PTMC (2063). Cases and controls were matched by type of benign thyroid disease (multinodular goitre, Hashimoto thyreoiditis, benign thyroid tumour, Graves disease, Plummer disease and solitary hyperfunctional thyroid nodule). Apart from this case-control study, that included 1209 patients, we performed another six case-control studies for each type of benign thyroid disease individually: 1. cases with multinodular goitre and PTMC (121) and controls with multinodular goitre without PTMC (242); 2. cases with Hashimoto thyreoiditis and PTMC (44), and controls with Hashimoto thyreoiditis without PTMC (88); 3. cases with a benign thyroid tumour and PTMC (126), and controls with a benign thyroid tumour but

without PTMC (252); 4. cases with Graves disease and PTMC (65), and controls with Graves disease without PTMC (130); 5. cases with Plummers disease and PTMC (38), and controls with Plummers disease but without PTMC (76); and 6. cases with a toxic thyroid adenoma and PTMC (9), and controls with a toxic thyroid adenoma without PTMC (18). We gathered from cases and controls data on exposure to potential risk factors (44 potential risk factors all together). In statistical analysis we used standard descriptive statistics and chi square test (and Fischer T-test where aplicable). Risk factors were calculated using univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: Results of the retrospective cohort study showed that the incidence of PTMC in benign thyroid disease was 16.3%. The highest incidence of PTMC was noted in Hashimoto thyroiditis (22%), while the lowest was found in patients with toxic adenoma (6.6%). Patients that were operated more extensively (total thyroidectomy and near-total thyroidectomy) had a higher incidence of PTMC (17.7% vs. 13.4%). Incidence of PTMC was lower in patients with hyperthyroidism. Independent risk factors for PTMC were Hashimoto thyroiditis and extent of surgery. An independent protective factor for PTMC was hyperthyroidism. An independent risk factor for PTMC dissemination (unilateral/bilateral) was tumour size. Independent risk factors for PTMC multicentricity/bilateralism were follicular-papillary variant of PTMC and weight of the lobe with PTMC. Results of the case-control study showed that specific independent risk factors were extent of operation for the combined group of patients with benign thyroid diseases (combined group) and for the group with benign thyroid tumours alone. Life in an endemic goitre area was a risk factor for the combined group, and for the group with Hashimoto thyroiditis. Ionizing radiation was a specific risk factor for the group with multinodular goitre. Blood type O was a specific risk factor for patients with hyperthyroidism (patients with Graves disease and Plummers disease). Blood type AB was an independent protective factor for PTMC for the combined group. Long term goitre proved to be an independent protective factor for PTMC for the combined group and for the group with multinodular goitre. Also, an independent protective factor for PTMC was thyroid weight for the combined group, for the group with multinodular goitre and for the group with Hashimoto thyroiditis.

Conclusion: Incidence of PTMC in benign thyroid diseases is 16.3%. Gender and age do not affect the incidence. Risk factors are Hashimoto thyroiditis and extent of operation,

while hyperthyroidism is a protective factor. Specific independent risk factors are life in an endemic goitre area, blood type O, extent of operation and ionizing radiation. Specific independent protective factors are blood type AB, higher weight of thyroid and long term goitre.

Key words: thyroid cancer, papillary thyroid microcarcinoma, benign thyroid disease, retrospective cohort study, case-control study, surgery, incidence, risk factors, protective factors

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Epidemiology

SADRŽAJ

1.	**UVOD**	**13**
1.1	Učestalost mikrokarcinoma štitaste žlezde	14
1.2	Faktori rizika za pojavu karcinoma štitaste žlezde	21
1.3	Klasifikacija i stadijumi bolesti karcinoma štitaste žlezde	30
1.4	Definicija i tipovi mikrokarcinoma štitaste žlezde	39
1.5	Anatomske i histopatološke karakteristike štitaste žlezde	47
1.6	Mikrokarcinom ili benigno oboljenje štitaste žlezde	59
2.	**CILJEVI ISTRAŽIVANJA**	**61**
3.	**MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA**	**62**
4.	**REZULTATI**	**71**
4.1	Karakteristike osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde (retrospektivna kohortna studija)	71
4.2	Histopatološke karakteristike PTMC kod osoba operisanih zbog benigne bolesti štitaste žlezde	87
4.3	Anamnestička studija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola	99
4.4	Anamnestička studija osoba operisanih zbog polinodozne strume	141
4.5	Anamnestička studija osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa	177
4.6	Anamnestička studija osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti	213
4.7	Anamnestička studija osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume	248
4.8	Anamnestička studija osoba operisanih zbog toksičnog adenoma	282
4.9	Anamnestička studija osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde	305
4.10	Pregled značajnih nezavisnih faktora rizika i protektivnih faktora za PTMC	341
5.	**DISKUSIJA**	**342**
6.	**ZAKLJUČCI**	**360**
7.	**LITERATURA**	**362**

1. UVOD

Velike odluke za mali tumor: papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde - normalan nalaz, predkancerozno stanje ili prava bolest?

Dati pravi odgovor na ovo pitanje nije lako, jer bi imalo dalekosežni uticaj kako na akademskom nivou tako i na samu kliničku praksu. Ako bi hteli da pretpostavimo da je papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde (PTMC) normalan nalaz, opravdanje bi našli u brojnim autopsijskim studijama. Jedna od najpoznatijih takvih studija, koja je i dala osnovu za takvo razmišljanje, je autopsijska studija sprovedena u Finskoj koja je našla u više od trećine individua PTMC.[1]

Ako bi to bio „normalan“ nalaz, onda bi bilo logično da se PTMC ne bi širio van štitaste žlezde, međutim lokoregionalne metastaze su prisutne i u do 40% pacijenata sa PTMC.[2, 3] Udaljene metastaze PTMC, iako retke, ipak su opisane u literaturi.[4] Takođe, u više studija je pokazano da je mogućnost pojave recidiva karcinoma slična među pacijentima sa tumorom manjim i većim od 10 mm.[5, 6]

Postoje dokazi da PTMC mogu imati klinički tok kao i drugi dobro diferentovani karcinomi štitaste žlezde (WDTC). Ipak, kliničari širom sveta i dalje razmatraju da li je neophodno lečiti PTMC isto kao papilarne karcinome štitaste žlezde (PTC) veličine preko 10 mm. Tako se sa jedne strane predlaže neinterventno praćenje kao alternativa hirurškom lečenju zbog odlične prognoze koju imaju pacijenti sa ne evidentnim PTMC-om (95% pacijenata se nalazi u prvom stadijumu bolesti).[7] Dalje u prilog ovoj pretpostavci ide i to što nije još razjašnjeno da li PTMC predstavlja zaseban entitet (koji se odlikuje neagresivnošću i indolentnosti), ili je to samo podgrupa pravih PTC dijagnostifikovanih dok nisu porasli preko 10 mm.[8]

Najverovatniji razlog za takav „ambivalentni“ stav kliničara prema PTMC je taj što najveći broj pacijenata sa PTMC imaju indolentnu kliničku sliku i odličnu prognozu, ali se takođe opisuju u literaturi i uznapredovala bolest kao i umiranje kod pacijenata sa PTMC.[9-11]

Drugi razlog zbog koga PTMC izaziva toliku pažnju naučnih krugova, ali i opšte populacije je taj što PTMC predstavlja najčešći malignitet endokrinog sistema sa incidencijom koja raste iz godinu u godinu i ne pokazuje tendenciju zaustavljanja.[12] U

nekim delovima sveta karcinom štitaste žlezde je čak postao najčešći karcinom u žena, pre svega zbog PTMC-a.[13, 14]

PTMC se definiše kao tumor štitaste žlezde manji od 10 mm, koji se obično otkriva slučajno (incidentalno).[15, 16]. PTMC može biti incidentalno i ne incidentalno otkriven karcinom štitaste žlezde. Iz definicije PTMC proizilazi da razlikujemo incidentalan PTMC i neincidentalan PTMC na osnovu načina na koji smo ga otkrili. Neincidentalan PTMC se najčešće otkriva na osnovu aspiracione biopsije tankom iglom (FNAB) nakon otkrivanja nodusa u štitastoj žlezdi primenom najčešće ultrazvuka. Takođe se otkriva i na osnovu kliničke slike kada su prisutne evidentne lokoregionalne metastaze u limfnim nodusima ili kada postoje udaljene metastaze. Incidentalni PTMC se najčešće otkriva prilikom patohistološkog pregleda nakon operacije štitaste žlezde zbog nekog benignog oboljenja same štitaste žlezde. PTMC ima drugačiju učestalost demografskih, kliničkih i patohistoloških karakteristika u odnosu na PTC.

Iako su sprovedene brojne retrospektivne i metaanalize koje su istraživale značaj PTMC i najoptimalniji pristup lečenju ovih pacijenata, ovaj „mali“ tumor je i dalje predmet mnogih istraživanja. Još uvek je predmet razmatranja sama definicija PTMC, kao i najadekvatniji naziv za ove karcinome.[17]

PTMC je ustvari jedna vrlo heterogena grupa karcinoma, čija etiologija, biologija i faktori koji utiču na agresivnost pojedinih formi još uvek nije dovoljno proučena i prepoznata.[18] Preporuke za lečenje PTMC iako postoje nisu uniformne, te se pristup lečenju ovih pacijenata razlikuje od ustanove do ustanove kako kod nas, tako i u svetu. Lečenje ovih tumora idu od samo praćenja, preko manje ili više radikalnog hirurškog lečenja (hemitireoidektomija, totalna tireoidektomija ili totalna tireoidektomija sa disekcijom liimfnih nodusa) do svega navedenog uz dodatnu dopunsku terapiju radioaktivnim jodom.[3, 5, 6, 9, 10, 15, 16, 19-21]

1.1 Učestalost mikrokarcinoma štitaste žlezde

Učestalost mikrokarcinoma u autopsijskim studijama

Proučavanje PTMC u autopsijskim studijama je neobično važno obzirom na veliki uticaj koje je imalo na razvoj raznih teorija o tumorogenezi, etiološkim faktorima i

učestalosti karcinoma štitaste žlezde. Kao posledica ovih studija proizašla je i velika zainteresovanost naučnog mnjenja za PTMC. Ove studije su iznedrile mnoga pitanja vezana za etiološke faktore PTMC (jonizujuće zračenje, jod, geografska distribucija, genetska sklonost i drugi faktori).

Učestalost PTMC u autopsijskim studijama je vrlo različita, i kreće se od 1% do 35,6%, sa prosečnom učestalošću od oko 10%.[1, 22-43] Pregled autopsijskih studija prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Učestalost PTMC u autopsijskim studijama [1, 22, 25-28, 30-43]

Autor	Godina	Zemlja	Preseci tkiva (mm)	Broj uzoraka	Broj PTMC	Prevalencija PTMC (%)
Silverberg	1966	SAD	2-3	300	8	2,7
Sampson	1969	Japan	2-3	3067	536	17,5
Sampson	1974	SAD	2-3	157	9	5,7
Fukunaga	1975	SAD	2-3	607	34	5,6
		Kanada		100	6	6,0
		Poljska		110	10	9,1
		Japanci na Havajima, SAD		248	60	24,2
		Japan		102	29	28,4
Sobrinho-Simoes	1979	Portugal	3	600	39	6,5
Bondeson	1981	Švedska	1-2	500	32	6,3
Arellano	1984	Čile	2-3	274	10	3,6
Harach	1985	Finska	2-3	101	36	35,6
Franssila	1986	Finska, mlađi od 40	2-3	93	25	27,0
Delides	1987	Grčka	2-3	200	3	1,5
Lang	1988	Nemačka	1-2	1020	63	6,2
Ottino	1989	Argentina	2	100	11	11,0

Autor	Godina	Zemlja	Preseci tkiva (mm)	Broj uzoraka	Broj PTMC	Prevalencija PTMC (%)
Bisi	1989	Brazil	3	300	3	1,0
Autelitano	1990	Italija	2-3	507	54	10,6
Yamamoto	1990	Japan	3	408	64	15,7
Martinez-Tello	1993	Španija	3	725	51	7,0
Furmanchuk	1993	Belorusija	2-3	215	19	8,8
Chong	1994	Singapur	1-2	444	41	9,2
Neuhold	2001	Austrija	3	118	10	8,5
Kovacs	2005	Mađarska	1-2	443	21	4,7
Ukupno	1966-2005	n/a	1-3	10739	1174	10,9

Ovako velikoj šarolikosti prevalencije PTMC doprinelo je više faktora. U studijama pre 1976. godine fokus karcinoma veličine 15 mm ili manji opisivao se kao mikrokarcinom, ali je bilo studija i tokom osamdesetih i devedesetih u kojima su karcinomi od 15 mm klasifikovani kao mikrokarcinomi. [1, 22-26, 29, 30, 36] Krajem sedamdesetih je već većina autora prihvatila da mikrokarcinomi predstavljaju tumore manje od 10 mm. [27, 28, 31-35, 37, 43]

Drugi važan aspekt varijalibiteta prevalencije mikrokarcinoma u autopsijskim studijama je što nije postojao standardizovan dijagnostički kriterijum niti definisana uniformna metodologija za autopsijski pregled štitaste žlezde. Jasno je da je neminovno da će pravljenje isečaka žlezde na 2 do 3 mm dovesti do toga da se pojedini fokusi tumora od 1 mm neće identifikovati. Tako su još davne 1966. godine Silverberg i Vidone primetili da američki patolozi prilikom rutinskih autopsija nisu temeljni, te temeljnijim pregledom se učestalost karcinoma štitaste žlezde povećala sa 0,08% na 2,7%.[39]

Ovo je pokazala i Španska studija iz 1993. godine, koja je materijal za autopsiju podelila u dve grupe. Prva grupa isečaka se sastojala iz serije isečaka iz dela žlezde koja je makroskopski delovala kao patološki izmenjena i još jedne randomizovane serije isečaka iz slučajno odabranih delova iz oba lobusa (625). Druga grupa isečaka se sastojala iz serije isečaka kompletne žlezde (100), uzduž i popreko, u razmaku od 2 – 3 mm, uz

korišćenje imunohistohemijskog bojenja. Učestalost mikrokarcinoma u prvoj grupi je bila 5,8% (29 PTMC), dok u drugoj grupi je bila čak 22% (22 PTMC).[36]

Još jednu potvrdu nalazimo u studiji Harach i sar. iz 1985. godine koja je objavila najveću učestalost (35,6%) mikrokarcinoma štitaste žlezde.[1] Oni su upravo u svojoj seriji radili rutinske isečke cele žlezde na 2 – 3 mm, a pojedinačne blokove su sekli na 4 μm, te je u njihovoj studiji učestalost mikrokarcinoma veličine do 1 mm, čak 77%.

Treba uzeti u obzir da se u pomenutim autopsijskim studijama histološka dijagnoza papilarne lezije štitaste žlezde uglavnom bazirala na konzensusu mišljenja dvoje iskusnih tiroidnih patologa, te se može pretpostaviti da su razlike u mišljenjima sasvim moguće, ali za takvu trvdnju ne postoje dokazi.[44]

Učestalost mikrokarcinoma u opštoj populaciji

Karcinom je vodeći uzrok mortaliteta u ekonomski razvijenim zemljama i drugi vodeći uzrok smrti u zemljama u razvoju.[45] Srbija se prema vrednosti indeksa razvijenosti (HDI - *Human Development Index*) svrstava u zemlje u razvoju.[46] Prema poslednjem cenzusu iz 2011. godine Srbija ima približno 7,2 miliona stanovnika prosečne starosti 42,2 godine. Žene čine 51,3% populacije, dok muškarci čine 48,7% populacije.[47]

Karcinom štitaste žlezde ili tiroidni karcinom (TC) se smatra retkom vrstom maligniteta koji čini 5% svih maligniteta u žena, i 2% svih maligniteta u muškaraca. Ukupna učestalost u svetu se kreće od 1 do 8 na 100,000 stanovnika.[12] Prema novijoj studiji Sassolas-a i sar. ta učestalost je potcenjena i kreće se od 3,9 do 12,3 na 100,000 stanovnika.[48] Iako se smatra retkim malignitetom, TC je najčešći karcinom endokrinog sistema i čini 95% svih novootkrivenih karcinoma endokrinog sistema godišnje.[49] Od svih TC-ova, PTC je najčešći tip i čini 70-80% svih maligniteta štitaste žlezde.[50, 51]

Iako, u osnovi redak karcinom, u svetu je poslednjih godina stopa porasta incidencije ovog tumora veća nego za bilo koji drugi malignitet. Ovaj podatak još više iznenađuje kada se uzme u obzir da se ukupna incidencija karcinoma svih lokalizacija smanjila.[49]

Na globalnom nivou TC predstavlja peti najčešći karcinom u žena, dok je u Italiji drugi najčešći karcinom kod žena mlađih od 45 godina.[52] U Južnoj Koreji TC je vodeći

karcinom kod žena, a peti po učestalosti karcinom kod muškaraca.[13] Danas Južna Koreja predstavlja zemlju sa najvišom incidencijom TC u svetu, gde je incidencija TC za žene 80 na 100,000 stanovnika.[53]

Incidencija TC pokazuje stalan porast za oba pola u mnogim delovima sveta, uključujući Sjedinjene Američke Države, Kanadu, Francusku, Veliku Britaniju, Švedsku, Italiju, Izrael, Kinu, Australiju, Nigeriju, Južnu Koreju, Japan i mnoge druge države.[14, 52-64].

Ove studije daju razna objašnjenja za stalni porast incidencije TC. Autori smatraju da je porast incidencije rezultat uticaja brojnih faktora rizika, drugi da je posledica povećane detekcije mikrokarcinoma štitaste žlezde, a treći navode oba razloga zajedno.[65, 66] Samo je u par zemalja (Norveška, Švedska) zabeležen pad učestalosti karcinoma štitaste žlezde.[67]

Obzirom da najveći broj mikrokarcinoma čine PTMC, mnogi autori ustvari poistovećuju termin mikrokarcinom štitaste žlezde sa PTMC. [16, 68] Opravdanje za to proizilazi upravo iz prethodno opisane visoke učestalosti PTMC u autopsijskim studijama. Takođe, Davies i sar. su pokazali da je za 49% porasta incidencije TC u SAD posledica porasta detekcije PTMC. Oni su primetili da je 1968. godine učestalost PTMC bila 1,5 na 100,000 stanovnika, a 2002. godine približno 3,5 na 100,000 stanovnika.[54] Nasuprot njima, Grčki autori smatraju da je porast učestalosti TC, posledica i drugih faktora jer je PTMC odgovoran samo za 19% ukupnog porasta incidencije TC.[69]

Skorašnja studija, koja je obuhvatila 21 zemlju u Evropi, našla je da je prosečna učestalost TC u Evropi za muškarce 1,8, i za žene 5,0 na 100,000 stanovnika.[70] Za sada nema publikovanih podataka za Srbiju o učestalosti karcinoma štitaste žlezde. Prema podacima još neobjavljene studije incidencija TC u Srbiji je 1,0 na 100,00 stanovnika za muškarce; a za žene ona iznosi 3,3 na 100,000 stanovnika. U odnosu na objavljene podatke za Evropu, možemo reći da Srbija spada u zemlju sa srednjom do niskom incidencijom TC.

Učestalost mikrokarcinoma u kliničkim studijama

Učestalost PTMC u kliničkim studijama varira. Pacini, u svojoj studiji iz 2012. godine, na osnovu analize desetak studija koje su imale preko 200 slučajeva, daje podatak

da je učestalost PTMC veća kod pacijenata sa polinodoznom strumom, nego kod pacijenata sa autoimunim bolestima štitaste žlezde (Graves-ova bolest i Hašimoto tireoiditis). Učestalost PTMC se kretala od 1,3% do 21,6%, a prosečna je iznosila 8,5%.[71]

Roti i sar. su sproveli meta-analizu i našli da je učestalost PTMC u Graves-ovoj bolesti (i hipertireozama) 4,1%, a u polinodoznoj strumi (i nodoznoj strumi) 7,7%. Oni nalaze mnogo veću učestalost PTMC kod pacijenata koji su operisani zbog bilo kog TC (22,9%) i PTC (28,8%). Analizom više studija našli su da i u okviru iste institucije učestalost varira u zavisnosti od godine kada je rađena studija i kreće se od 10,9% do čak 55,4%. [9]

U našoj klinici su sprovedene takođe dve studije u različitom vremenskom intervalu. Učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde je bila 9% u studiji iz 2008. godine, a 16,3% u 2015. godini.[72, 73] Pregled učestalosti PTMC u kliničkim studijama data je u tabeli 2.

Tabela 2. Učestalost PTMC u kliničkim studijama [9, 43, 72-95]

Autor	Godina	Zemlja	PTMC (%)
Olen	1966	SAD	1,3
Yeo	1982	Singapor	0,8
Delides	1987	Grčka	1,8
Park	1988	Koreja	5,1
Pelizzo	1990	Italija	10,5
Ahuja	1991	Nemačka	2,4
Terzioglu	1993	Turska	2,2
Fink	1996	Kanada	16,7
Yamashita	1997	Japan	16,4
Chigot	2000	Francuska	2,9
Lokey	2005	SAD	3,8
Barbaro	2005	Italija	3,1
Miccoli	2006	Italija	6,1
De Matos	2006	Brazil	7,2

Autor	Godina	Zemlja	PTMC (%)
Lo	2006	Kina	11,9
Roti	2006	Italija	8,4
Sakorafas	2007	Grčka	7,1
Roti	2008	Italija	4,1
Živaljević	2008	Srbija	9,0
Bradly	2009	SAD	12,0
Costamagna	2013	Italija	7,7
Muntean	2013	Rumunija	8,7
Vasileiadis	2013	Grčka (Krit)	17,0
Bircan	2014	Turska	8,9
Pezzolla	2014	Italija	11,0
Slijepcevic	2015	Srbija	16,3

Podaci o učestalosti PTMC u meta-analizi data su u tabeli 3. Iako nema puno ovih studija one pokrivaju period od 1996. godine do 2012. godine.

Tabela 3. Učestalost PTMC prema meta analitičkim studijama [9, 44, 71, 96]

Autor meta analize	Godina	Broj studija	PTMC (%)
Bramley	1996	7	0,8-10,5
Sakorafas	2005	7	2,0-24,0
Roti	2008	9	4,1-7,7
Pacini	2012	9	1,3-21,6

Kao što se vidi učestalost PTMC u kliničkim studijama i meta-analizama varira u zavisnosti od godine kada je studija sprovedena. Studije koje su rađene pre 2000. godine prikazuju prosečnu učestalost PTMC od 6,4%, a između 2000. godine i 2010. godine 6,9%, dok posle 2010. godine 11,6%. Učestalost PTMC varira i uokviru iste države, tako da se ona u Italiji kreće od 3,1% do 11,0%.

1.2 Faktori rizika za pojavu karcinoma štitaste žlezde

Faktori rizika za karcinom opisuju veću ili manju mogućnost da neka osoba dobije karcinom ili da dođe do relapsa bolesti. Razlikuju se absolutni rizik i relativni rizik. Absolutni rizik se bazira na učestalosti karcinoma u opštoj populaciji. Relativni rizik se bazira na riziku da u tačno određenoj populaciji dođe do razvoja karcinoma. Kada pričamo o faktorima rizika uopšte, ili konkretno za štitastu žlezdu govorimo o relativnom riziku u određenoj grupi stanovništva koju karakteriše izloženost tom riziku.

Najranija poznata upotreba reći faktor rizika potiče iz Aviceninog Medicinskog Kanona sa početka XI veka.[97, 98] No samu sintagmu „risk factor“ ili faktor rizika je 1961. godine prvi skovao kardiolog Thomas Dawber u svom kapitalnom delu o povezanosti bolesti srca sa krvnim pritiskom, holesterolom i pušenjem.[99]

Najznačajniji faktori rizika koji se dovode u vezu sa pojavom karcinoma štitaste žlezde su pol, uzrast, izloženost jonizujućem zračenju, unos joda ishranom, dijabetes, gojaznost, genetski faktori, rasa, i drugi manje proučeni faktori.

Genetska predispozicija kao faktor rizika za pojavu TC

Više studija je pokazalo da je povećan rizik za TC kod pozitivne porodične anamneze na oboljenja štitaste žlezde [100-102] Molekularna analiza PTMC je sprovedena u nekoliko serija sa ograničenim brojem slučajeva. U ovim serijama nije se moglo zaključiti da postoji jasna genetska mutacija koja dovodi do razvoja PTMC. RET/PTC restrukturisanje je zabeleženo u 42,3% i 52% slučajeva u dve serije.[103, 104] BRAF mutacije su zabeležene u 17,6 do 52% slučajeva.[105-108] RET/PTC i BRAF mutacije mogu predstavljati ranu genetsku leziju u PTMC-u. Na važnu ulogu BRAF mutacija u proučavanju PTMC ukazuje i Nikiforov.[109] Niemeier i sar. su u skorijoj studiji objavili da kod PTMC, kombinacijom pojedinih patohistoloških karakteristika i BRAF statusa možemo proceniti rizik za ekstratiroidno širenje tumora.[110] Takođe, poslednjih godina se pridaje značaj tumor supresorskom genu p16 u karcinogenezi karcinoma štitaste žlezde. On je lokalizovan na hromozomu 9q21 i deluje putem inhibicije CDK4/6. Gubitak p16 ekspresije putem metilacije promotera dovodi do gubitka kontrole u G1 fazi ćelijskog ciklusa i doprinosi ćelijskoj transformaciji i karcinogenezi.[111]

Postoji nekoliko studija koje su prikazale svoje slučajeve familijarne forme PTMC-a. Lupoli i sar. su prikazali seriju od 7 porodica, Pellegriti i sar. su našli 18 porodica, a Roti i sar. 13 porodica.[88, 112, 113] Prema tim studijama učestalost familijarne forme PTMC je 4,5%, u odnosu na PTC gde se sreće u 5% do 10% slučajeva.[114]

Rasa i geografska rasprostranjenost kao faktor rizika za pojavu TC

Različita učestalost TC u odnosu na geografsko područje je pokazano u autopsijskim studijama, koje su istu metodologiju koristile u različitim delovima sveta.[24-26] One su pokazale da osobe Azijatskog porekla imaju najveću učestalost TC, pre svega Japanci i Južno Korejanci. U Južnoj Koreji je najveća učestalost TC u svetu, o čemu je već bilo reči.[53] Tako visoka učestalost TC kod Azijatske rase perzistira i kod imigranata Japanaca u drugim delovima sveta.[26] Visoka učestalost TC kod imigranata je pokazana i kod Turskih, Čileanskih i Severno Afričkih naroda.[115] Takođe, je viša učestalost TC kod stanovnika Sicilije.[116] Filipinci rođeni u Americi imaju dva i po puta veću učestalost TC u odnosu na Amerikance.[117] Zanimljivo je da je u jednoj studiji nađena visoka učestalost TC kod svih Azijatskih žena rođenih u Americi, osim za žene Japanskog porekla, dok je druga, takođe Američka studija, ukazala na višu učestalost TC kod Japanaca rođenih u Americi.[118]

Pol kao faktor rizika za pojavu TC

Pol predstavlja jedan od značajnih faktora rizika koji imaju uticaj na pojavu karcinoma štitaste žlezde. Žene tri do četiri puta češće obolevaju od PTC nego muškaraci.[57, 70, 119] Kod PTMC je taj odnos još dramatičniji i iznosi skoro pet na prema 1.[9] Hayashi i sar. su 2010. godine na osnovu svojih rezultata utvrdili da odnos među polovima zavisi isključivo od veličine tumora tako da tumori ispod 5 mm daju sličnu učestalost među polovima, a oni preko 5 mm tri puta su češći kod žena nego muškaraca.[120]

Zanimljivo je da je u većini autopsijskih studija distribucija prema polovima skoro identična. Nije poznato da li je PTMC koji se otkriva u autopsijskim studijama ustvari

PTC koji nije progredirao tokom života, ili je PTMC nezavistan entitet koji može nastati u bilo kojoj dekadi života.[32] Otud i ideja da ustvari PTMC ne predstavlja PTC koji se nije uvećavao tokom godina, već da je entitet za sebe sa različitim biološkim potencijalom. Takva teorijska pretpostavka bi mogla dati objašnjenje zašto ne postoji razlika u učestalosti prema polovima u autopsijskim studijama. Veća učestalost karcinoma štitaste žlezde kod žena, naročito tokom reproduktivnog perioda, se objašnjava pre svega uticajem hormonskih reproduktivnih i menstrualnih faktora. Progesteronski i estrogenski receptori su dokazani u tkivu štitaste žlezde. Ekspresija ovih receptora je izraženija kod karcinoma štitaste žlezde i korelira sa veličinom tumora ali i sa prisustvom lokoregionalnih metastaza. Obzirom da u samim metastazama nije pokazana ekspresija ovih receptora, pretpostavka je da ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora utiče samo na agresivnost karcinoma štitaste žlezde, to jest mogućnost karcinoma štitaste žlezde da metastazira.[121] Pretpostavlja se da je ključna komponenta za razliku između polova uticaj koji ima estrogen kod žena. Pokazano je u skorašnjim studijama da estrogen, preko uticaja na AKT (protein kinaza B), ERK (ekstracelularna signal-regulisana kinaza) i RET proto onkogen putanje, utiče na proliferaciju, migraciju i invazivne osobine ćelija karcinoma kao i na regulatorni mehanizam ćelijske apoptoze.[122-124]

Produžen uticaj estrogena kod rane menarhe, dug reproduktivni period, starije prvorotkinje ili estrogenski/progesteronski disbalans kod neurednih menstruacija, spontanih pobačaja, kasna menarha kod mlađih žena i upotrebe oralnih kontraceptivnih sredstava utiče na povećan rizik od karcinoma štitaste žlezde.[125-130]

Sprovedeno je puno studija čija su istraživanja bila usmerena na ispitivanje ovih faktora, ali dobijeni rezultati su nekonzistentni i često kontradiktorni. Najčešće ispitivani reproduktivni i hormonski faktori su uzrast u kome se javila menarha, urednost menstrualnog ciklusa, detaljni podaci o graviditetu i upotreba oralnih kontraceptivnih sredstava.[100, 122, 126, 130-134]

Uzrast kao faktor rizika za pojavu TC

Uzrast je neobično važan faktor kada se govori o PTC. Kompletna klasifikacija stadijuma bolesti i prognoza pacijenata sa PTC zavisi od uzrasta. Uzrast ima uticaj na učestalost PTC i samim tim PTMC što je objavljeno u više studija. Prema meta-analizi

koju su sproveli Roti i sar. PTMC se može javiti u bilo kojem uzrastu, ali je najčešći u uzrastu od 41 do 55 godina.[9]

Učestalost nalaza FNAB suspektnog na malignitet varira od uzrasta. Najčešći je kod žena od 30 do 40 godina, dok kod muškaraca je u uzrastu preko 40 godina, a retko se javlja kod oba pola u uzrastu preko 70 godina.[135] Nixon i sar. u svojoj studiji nalaze da je veća učestalost PTC kod osoba starijih od 45 godina.[136] Hughes i sar, takođe nalaze da je najveća učestalost PTMC kod osoba starijih od 45 godina, ali da to nije bio slučaj ranijih godina.[137] Olaleye i sar. nalaze najveći porast incidencije kod starijih osoba od 50 do 59 godina za oba pola, dok Smailyte i sar. nalaze da je največi porast kod žena nakon 30 godina.[138, 139]

Izloženost jonizujućem zračenju kao faktor rizika za pojavu TC

Izloženost jonizujućem zračenju je najvažniji egzogeni faktor rizika za karcinom štitaste žlezde.[12, 119, 140-144]

Nakon nuklearne katastrofe u Černobilju zabeleženo je oko 4000 slučajeva TC kao direktna posledica izloženosti, a štitasta žlezda je u proseku primila 500-1000 puta veću dozu radioaktivnosti od ostatka tela.[145] Štitasta žlezda je naročito osetljiva na zračenje u detinjstvu i najčešće se kod dece razvija upravo PTC kao posledica zračenja, mada obično agresivnije forme od klasičnog tipa PTC.[16, 120, 146] Nakon petnaeste godine života postepeno se smanjuje rizik od TC kod dece kao posledice zračenja.[147] Ali uticaj jonizujućeg zračenja kao faktora rizika za TC ne nestaje ni kod starijih osoba.[148]

Nuklearna katastrofa u Fukushimi 2011. godine je donela nove studije o povezanosti jonizujućeg zračenja i joda sa rizikom od TC. Yamashita i sar. kao metod prevencije razvijanja TC kod dece i odraslih, nakon izloženosti nuklearnoj katastrofi, predlažu povećan unos stabilne forme joda u tabletama kako bi se sprečilo preuzimanje radioaktivne forme joda u štitastoj žlezdi.[149]

Ovo dejstvo jonizujućeg zračenja nije posledica samo nuklearnih katastrofa koje su se desile u prošlosti, i u skorijoj istoriji, već je i posledica svakodnevnog izlaganja pacijenata dijagnostičkim procedurama. Mettler i sar. su u svojoj studiji našli da se u Americi duplirala individualna doza ozračenosti populacije sa 3mSv/godišnje na 6

mSv/godišnje.[150] Najveći deo ove ozračenosti (50%) upravo potiče od pretraga primenom kompjuterizovane tomografije (CT), ali i od primene pozitronske emisione tomografije (PET).[151]

Sve većom primenom sofisticirane imadžing dijagnostike (CT, PET) sa kontrastnim sredstvima, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, doprinele su ne samo otkrivanju TC malih veličina, nego su i uticale na porast učestalosti ove bolesti. Naime, jedna trećina svih pretraga sa CT-om se obavlja u regiji glave i vrata pa je štitasta žlezda mnogo češće izložena dejstvu zračenja. Dalje, korišćenje jodnih kontrastnih sredstava povećava količinu absorbovanog zračenja u štitastoj žlezdi za čak 35% u odnosu na okolno tkivo, obzirom na mogućnost štitaste žlezde da koncentruje jod.[65, 152, 153]

Utvrđena je i povezanost porasta učestalosti TC sa primenom scintigrafije štitaste žlezde sa J131, kao i sa primenom radioterapije u predelu glave i vrata u terapijske svrhe.[154-156]

Uticaj joda i ishrane kao faktor rizika za pojavu TC

Dobro je poznat uticaj nedostatka joda u organizmu na pojavu benignog oboljenja gušavosti, to jest endemske gušavosti. Uloga nedostatka joda u odnosu na TC je još uvek predmet diskusije i istraživanja. Smatra se da količina unosa joda utiče na distribuciju patohistoloških tipova TC, tako da predeli sa nedostatkom joda imaju veću učestalost slabije diferentovanih karcinoma štitaste žlezde. Krajem osamdesetih i početkom devedesetih godina prošlog veka je objavljeno više studija koje su dovodile u vezu preteranu upotrebu hrane bogate jodom (riba, školjke, rakovi, morske alge) sa nastankom karcinoma štitaste žlezde. [100, 157, 158] Takođe, neki autori su povezivali porast incidencije PTC sa porastom unosa joda u ishrani, prevashodno kroz program jodiranja soli.[60, 61]

Bosetti i sar. su u meta-analizi iz 2001. godine pokazali da unos joda ne povećava rizik od karcinoma štitaste žlezde, i čak štaviše ima protektivni efekat u predelima sa nedostatkom joda.[159] Takođe, studija iz 2015. godine nije našla povezanost TC sa povećanim unosom joda.[160]

Iako se nedostatak joda, tradicionalno navodi kao faktor rizika za TC, pojedine studije ukazuju da to nije slučaj.[8, 40, 161] Nedostatak joda dovodi do porasta TSH

stimulacije što dovodi do proliferacije folikularnih ćelija. U studijama na životinjama pokazan je efekat dugotrajne deficijencije jodom na porast TSH i porast učestalosti karcinoma štitaste žlezde. Ovaj efekat nije potvrđen na ljudima u studijama koje su ispitivale stanovnike jodno deficijentnih područja.[161, 162] Ustvari, efekat joda najviše utiče na distribuciju histopatoloških tipova TC, tako da u endemskim područjima sa nedostatkom joda nalazimo više folikularnih tumora, u odnosu na stanovnike na područjima gde to nije slučaj, i gde nalazimo više papilarnih tumora.[163-165]

Sa porastom unosa joda u svetu je porasla i učestalost $BRAF^{(V600E)}$ pozitivnih PTC-a što ukazuje na moguću povezanost povećanog unosa joda sa povišenom učestalošću PTC i PTMC-a.[166] Kovacs i sar. na osnovu autopsijskih studija smatraju da unos joda nema uticaja na učestalost PTMC.[40] Sa njima se slažu i Neuhold i sar. koji smatraju da unos joda ne utiče na karcinogenezu, već samo na razvoj već postojeće lezije.[41] Ipak, da je sve zastupljeniji papilarni patohistološki tip među karcinomima štitaste žlezde pokazale su novije studije iz Škotske, Izraela, Francuske i Nigerije, koje dalje potvrđuju ovu pretpostavku. Ovo pomeranje od folikularnog ka papilarnom patohistološkom tipu uticao je i na pad mortaliteta i bolju prognozu kod TC.[57, 59, 62, 63]

Nova studija iz 2015. godine je pokazala da je uloga ishrane i joda u učestalosti TC kompleksna, i da namirnice bogate jodom (riba, kupus) mogu različito da ispolje svoj efekat. Tako u njihovoj studiji, oni nalaze da samo osobe koje žive u neendemskom području i konzumiraju visoke količine ribe imaju imaju blago povišen rizik za TC; dok konzumacija visoke količine kruciformnog povrća (kupus) povećava rizik za TC samo kod osoba koje žive u endemskom području.[167]

Gojaznost i dijabetes kao faktor rizika za pojavu TC

U endogene faktore rizika za TC spadaju dijabetes i gojaznost (povišen BMI).[102, 157, 168, 169] Iako ova povezanost nije čvrsto dokazana, pokazana je povećana učestalost TC kod gojaznih osoba ženskog pola. Ovaj rizik je veći kod viših osoba oba pola.[65, 170, 171] Kitahara i sar. nalaze u svojoj studiji da je u odnosu na normalno uhranjene pacijente (BMI 18,5-24,9 kg/m2), rizik od TC veći kod gojaznih (RR 1,20, BMI 25,0-29,9 kg/m2) i izrazito gojaznih (RR 1,53, BMI ≥30 kg/m2).[169]

Marcello i sar. nalaze povećan rizik za TC kod gojaznih osoba, ali nalaze korelaciju sa visokim unosom ugljenih hidrata i proteina.[172] Studija iz 2012. godine je pokazala da je procenat gojaznih i izrazito gojaznih osoba u pojedinim delovima Srbije među najvišim u Evropi.[173]

U Srbiji je takođe zabeležen porast dijabetesa u studiji iz 2013. godine.[174] Lence-Anta i sar. nalaze da je gojaznost povezana sa TC. [134] Stansifer i sar. ne nalaze povezanost BMI sa TC.[175] Udruženost dijabetesa i autoimunih bolesti štitaste žlezde opisana je još 1977. godine.[176] Na modelu sa laboratorijskim životinjama je pokazano da dijabetes utiče na razvoj TC.[177]. La Vecchia i sar. su u svojoj studiji ukazali na povišen rizik za TC (RR 1,6) kod muškaraca sa dijabetesom, dok su Živaljević i sar. kod oba pola pokazali da je povišen rizik, ali za anaplastični karcinom štitaste žlezde (RR 4,1).[178, 179] Oberman i sar. su u svojoj studiji pokazali da su gojaznost (BMI>29) i dijabetes faktori rizika za WDTC.[180]

Pušenje i alkohol kao faktor rizika za pojavu TC

Mnogo je studija sprovedeno o uticaju pušenja i alkohola na onkogenezu i učestalost karcinoma u humanoj populaciji. Ove studije uglavnom nalaze pozitivnu povezanost sa pojavom karcinoma. Uticaj ovih faktora na pojavu karcinoma štitaste žlezde su jako kontradiktorne.

Iako postoje studije koje nalaze da je pušenje povezano sa povišenim rizikom od TC, najveći broj autora nalazi da pušenje umanjuje rizik od TC, to jest da deluje protektivno.[175, 181-184] Objašnjenje leži u tome da pušenje umanjuje rizik od TC preko antiestrogenskog dejstva i tendencije da snižava nivo TSH.[183, 184] Postoje i studije koje smatraju da pušenje nije povezano sa TC.[101, 157, 185]

Takođe za povezanost konzumiranja alkohola i TC su oprečna mišljenja, i pojedine studije navode da konzumiranje alkohola povećava rizik, dok većina navodi da alkohol ne utiče ili pak da blago snižava rizik od TC.[157, 185, 186] Poslednja studija iz 2015. godine nalazi da i konzumiranje alkohola i pušenje umanjuju rizik od TC.[175]

Uticaj udruženog benignog oboljenja štitaste žlezde kao faktor rizika za TC

Prisustvo strume i/ili benignih nodusa je najizraženiji faktor rizika za TC, uz jonizujuće zračenje.[187] Rios i sar. nalaze da su faktori rizika za pojavu incidentalnih mikrokarcinoma u polinodoznoj strumi pozitivna porodična anamneza za bolesti štitaste žlezde, podatak o izloženosti zračenju vrata i recidivantna struma.[188] Slične rezultate su objavili i Botrugno i sar. koji nalaze da su pozitivna porodična anamneza za bolestiti štitaste žlezde i podatak o izloženosti zračenju vrata faktori rizika, dok je život na području endemske gušavosti predstavljao protektivni faktor.[189]

Hašimoto tireoiditis kao faktor rizika za TC prvi su opisali 1955. godine Dailey i sar.[190] Delides i sar. ne nalaze da vrsta benignog oboljenja utiče na učestalost PTMC.[43] Yamamoto i sar. ukazuju na veću učestalost PTMC u polinodoznoj strumi.[35] Koibuchi i sar. nalaze kod dece udruženost Hašimoto tireoiditisa i PTMC-a.[191] Franceschi i sar. u svojoj studiji nalaze da prisustvo strume i benignih nodusa predstavlja izrazito visok rizik za TC (OR 29,9, 95% CI 14,5-62,0).[187] Suštinski, oboljenja štitaste žlezde kod kojih imamo povišene vrednosti TSH predstavljaju faktor rizika za TC. Rizik od TC raste sa rastom vrednosti TSH, te čak i kod pacijanata sa TSH koje su u normalnom opsegu, postoji povišen rizik za TC ako je TSH visoko „normalan“.[192]

Uticaj dijagnostičkih procedura kao faktor rizika za pojavu TC

Svakako u današnje vreme smo svedoci prave „eksplozije“ novootkrivenih TC, pre svega PTMC. U svojoj studiji iz 2014. godine Davies i Welch su to lepo formulisali navodeći da „ovo nije epidemija bolesti, već epidemija dijagnostifikovanja“, a baziraju svoju tezu većom učestalošću PTMC u žena u kliničkim studijama, negoli u autopsijskim studijama gde nema razlike između polova.[193] Više studija povezuje povišenu učestalost PTMC sa evolucijom kliničke prakse i mogućnošću dijagnostike ovih promena kao što su razvoj i dostupnost ultrazvuka (UZ), CT-a, PET-a, scintigrafije i primene FNAB.

Takođe indikacije za operativno lečenje i dostupnost operativnog lečenja su se proširile što dovodi do većeg otkrivanja PTMC.[14, 54, 194] Grodski i sar. smatraju da je

povišena incidencija PTMC posledica većeg broja preseka koji prave patolozi u današnje vreme prilikom pregleda štitaste žlezde nakon operacije, te smatraju da je tako dramatičan skok učestalosti PTMC ustvari plod ljudi, a ne potencijalnih faktora rizika.[195] Nasuprot njemu, Cramer i sar. ne nalaze da je porast incidencije PTMC posledica povišene detekcije.[196] Obzirom da mortalitet ne prati porast učestalosti TC govori u prilog teorije da se uglavnom radi o povećanoj detekciji malih tumora, pre svega PTMC-a, koji uglavnom imaju dobru prognozu.[54]

Kao što smo već rekli, učestalost TC je mnogostruko veća kod osoba ženskog pola. Važan aspekt koji utiče na veću učestalost karcinoma štitaste žlezde kod žena je jednostavno taj što su žene češće izložene mogućnosti da se otkrije karcinom. Naime, postoji izražen bias u odnosu na medicinske pretrage i obraćanju lekaru. Muškarci se kasnije obraćaju lekaru, ređe podležu skrining testovima i na njima se vrše manje detaljne pretrage. Žene znatno češće koriste zdravstvene službe i izlažu se skrining pregledima i uopšte mnogo detaljnijim pregledima.[197] Ova pretpostavka govori u prilog tome da je porast incidencije PTMC delom posledica otkrivanja PTMC-a kod žena.

Žene češće obolevaju od benignih oboljenja štitaste žlezde, i samim tim se češće podvrgavaju operativnom lečenju, što povećava mogućnost da se na definitivnom patohistološkom nalazu nađe PTMC. Dalje, obzirom da se žene češće podvrgavaju raznim imadžing dijagnostikama, češće se i slučajno otkrivaju tumori štitaste žlezde – tkz. incidentalomi štitaste žlezde, koji se dalje mogu korišćenjem FNAB potvrditi kao PTMC.[198] I naravno, obzirom da se češće podvrgavaju pregledima, na njih je izraženiji uticaj faktora rizika podvrgavanju medicinskim dijagnostičkim procedurama, o čemu je već bilo reči.

Drugi faktori rizika za pojavu karcinoma štitaste žlezde

Drugi manje ispitani faktori rizika ukazuju na povezanost transfuzije krvi i oboljenja jetre sa TC. Pretpostavlja se da je možda posledica infekcije Hepatitis C virusom.[199] Nađen je i povećan rizik kod reumatoidnog artritisa.[200] Malo je studija o povezanosti tipa ABO krvne grupe sa TC.[201, 202] Zanimljivo je da su pozitivni RH faktor i krvna grupa AB faktori rizika za TC, dok je krvna grupa A ili B protektivni faktor

kod Afrikanaca.[134] Anemija se takođe navodi kao faktor rizika za pojavu TC (OR=10,42, 95% CI 1,75-20,08).[178]

1.3 Klasifikacija i stadijumi bolesti karcinoma štitaste žlezde

Prognoza PTC je odlična, ali ipak neki pacijenti imaju znatno lošiju prognozu u odnosu na druge pacijente. Iz tog razloga su u upotrebi razni skoring sistemi i klasifikacije kako bi se pacijenti sa malignom bolešću mogli svrstati u određene grupe koje imaju jasno definisanu dijagnozu, tok bolesti, prognozu (preživljavanje), način praćenja i odgovarajući način primarnog lečenja kao i eventualnu ađuvantnu terapiju. Nažalost za WDTC još nije utvrđen klasifikacioni/skoring sistem koji bi u potpunosti zadovoljio sve potrebe.

Istorijski gledano, za karcinome svih lokacija, najviše korišćen klinički klasifikacioni sistem je TNM klasifikacija tumora, za opisivanje primarnog tumora, limfonodalnih metastaza i udaljenih metastaza. Pre više od 70 godina, Pierre Denoix postavio je osnove TNM (tumor, nodus, metastaza) klasifikacije tumora.[203] Međunarodna organizacija za borbu protiv raka, UICC (*International Union Against Cancer*) je prihvatila TNM klasifikaciju i objavilo prvo izdanje 1968. godine.[204] Tokom godina sa napretkom tehnologije, naročito imadžing dijagnostike, TNM klasifikacija je pretrpela brojne izmene.[205] 1987. godine UICC je objavila četvrtu reviziju TNM klasifikacije, koju je 1988. godine AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) prihvatio kao standard za klasifikaciju TC.[206] Poslednja TNM klasifikacija je sedma revizija TNM klasifikacije iz 2010. godine koja je sada u upotrebi i prikazana je na tabeli 4.[207]

Jedan od glavnih razloga što je TNM klasifikacija prihvaćena tek 1988. godine za klasificiranje TC je zbog nekoliko specifičnosti koje postoje kod TC. Naime, određivanje stadijuma bolesti kod TC stvara konfuziju jer različiti histopatološki tipovi imaju različiti stejdžing (*staging*) sistem za određivanje stadijuma bolesti. Tako se anaplastični karcinom uvek klasifikuje, bez obzira na vrednosti veličine tumora (T), kao IV stadijum bolesti jer ovi pacijenti imaju jako lošu prognozu; dok pacijenti sa PTC mlađim od 45 godina, bez obzira na prisutne lokoregionalne (N) ili udaljene metastaze (M), nemaju uopšte III i IV stadijum bolesti, tj. imaju odličnu prognozu.

Tabela 4. TNM klasifikacija karcinoma štitaste žlezde [207]

T - Primarni Tumor	
Tx	Primarni tumor se ne može proceniti
T0	Nema znakova primarnog tumora
T1	Tumor 2 cm ili manji u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu
T1a	Tumor 1 cm ili manji u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu
T1b	Tumor veći od 1 cm, ali ne i preko 2 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu
T2	Tumor veći od 2 cm, ali ne i preko 4 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu
T3	Tumor veći od 4 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu ili bilo koje veličine tumor sa minimalnim ekstratiroidnim širenjem (npr. širenje ka sternohioidnom mišiću ili peritioridnom mekom tkivu)
T4a	Tumor bilo koje veličine koji se širi izvan kapsule štitaste žlezde i zahvata neku od sledećih struktura: subkutano meko tkivo, larinks, traheju, jednjak, rekurentni laringealni nerv)
T4b	Tumor infiltriše prevertebralnu fasciju, medijastinalne krvne sudove ili obuhvata karotidnu arteriju
Multifokalne tumore svih histoloških tipova označiti sa (m) – promer najvećeg tumora određuje klasifikaciju, npr. T2(m)	
N - Regionalni Limfni Nodusi	
Nx	Regionalni limfni nodusi se ne mogu proceniti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima
N1a	Metastaze u limfnim nodusima regije VI vrata (pretrahealni, paratrahealni i prelaringealni/Delfski limfni nodusi)
N1b	Metastaze u ipsilateralnim, kontralateralnim ili bilateralnim limfnim nodusima vrata (regije I, II, III, IV, V) ili u retrofaringealnim ili gornjim medijastinalnim limfnim nodusima (regija VII)
M - Udaljene Metastaze	
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

Tako se anaplastični karcinom uvek klasifikuje, bez obzira na vrednosti veličine tumora (T), kao IV stadijum bolesti jer ovi pacijenti imaju jako lošu prognozu; dok pacijenti sa PTC mlađim od 45 godina, bez obzira na prisutne lokoregionalne (N) ili udaljene metastaze (M), nemaju uopšte III i IV stadijum bolesti, tj. imaju odličnu prognozu. Drugi važan aspekt koji se mora uzeti u obzir prilikom određivanja stadijuma bolesti je uzrast pacijenata. Ovo je jedini karcinom u humanoj populaciji kod kojeg uzrast pacijenta ima toliki uticaj na određivanje stadijuma bolesti. Za pacijente mlađe od 45 godina koji imaju PTC postoje samo stadijumi I i II, dok pacijenti stariji od 45 godina, sa istim karcinomom mogu biti svrstani, u zavisnosti od TNM, u III ili IV stadijum bolesti. Bitno je ovde napomenuti da pacijenti stariji od 45 godina sa PTMC (T1a), mogu biti svrstani u stadijum IV bolesti ako su prisutne udaljene metastaze i/ili lokoregionalne metastaze. Poslednja verzija klasifikacije stadijuma bolesti za WDTC (papilarni i folikularni karcinom), prema sedmoj reviziji TNM klasifikacije, je data u tabeli 5.[207] Podaci o preživljavanju su iz vodiča Britanskog tiroidnog udruženja BTA (*British thyroid association*), treća revizija iz 2014. godine, i iz TNM klasifikacije, sedma revizija, iz 2010. godine.[207, 208]

Tabela 5. Stadijumi bolesti i preživljavanje za dobro diferentovane karcinome štitaste žlezde (papilarni i folikularni karcinom)[207, 208]

Stadijum bolesti	Mlađi od 45 godina	Stariji od 45 godina	Desetogodišnje preživljavanje[a]	Petogodišnje preživljavanje[b]
I	bilo koji T, bilo koji N i M0	T1, N0, M0	98,5%	blizu 100%
II	bilo koji T, bilo koji N i M1	T2, N0, M0	98,8%	blizu 100%
III	-	T3, N0, M0 T1, T2, T3, N1a, M0	99%	93%
IVA	-	T1, T2, T3, N1b, M0 T4a, N0, N1, M0	75,9%	51%
IVB	-	T4b, bilo koji N, M0	62,5%	
IVC	-	bilo koji T i N, M1	63%	

a – BTA, treća revizija, 2014, b – TNM, sedma revizija, 2010

Od sedamdesetih godina prošlog veka pa do danas pokušano je da se implementira više skoring sistema, baziranih na prognostičkim faktorima, ne bi li se što tačnije predvidela prognoza pacijenata sa WDTC. Ovi sistemi su uglavnom nastali kao proizvod dugogodišnjeg iskustva lekara sa poznatih klinika u Sjedinjenim Američkim Državama i bazirani su na velikim serijama pacijenata lečenih u tim klinikama. Svi sistemi su imali zajednički cilj da razvrstaju pacijente na pacijente sa karcinomom niskog rizika (*low risk*) i pacijente sa karcinomom visokog rizika (*high risk*), kako bi bili adekvatno lečeni i kako bi se moglo proceniti preživljavanje.

1979. godine Cady i sar. sa klinike *Lahey* su predložili jednostavan skoring sistem, tkz. AMES, koji je revidiran 1988. godine. On je inkorporirao podatke o uzrastu pacijenta, udaljenim metastazama, ekstratiroidnoj invaziji i veličini tumora, a revizijom je uključio i pol.[209, 210] Ovaj sistem je prikazan na tabeli 6. Studija iz 1998. godine je potvrdila da je ovaj skoring sistem i dalje pouzdan, naročito za evaluaciju pacijenata koji imaju karcinom niskog rizika kojima bi radikalno lečenje doprinelo samo morbiditetu, ali ne bi uticalo na već odličnu prognozu.[211]

Tabela 6. AMES (Klinika Lahey, SAD)[209, 210]

Nizak rizik	Visok rizik	Preživljavanje po AMES-u (20-godišnje)
Mlađi pacijenti bez metastaza (muškarci ≤40, žene ≤50)	Svi pacijenti sa udaljenim metastazama	Nizak rizik = 99%
Stariji pacijenti sa intratiroidnim PTC	Svi sa ekstratiroidnom invazijom PTC	Visok rizik = 61%
Primarni tumor <5 cm	Primarni tumor >5 cm kod starijih (muškarci>40, žene>50)	
Bez udaljenih metastaza		

1987. godine su Hay i sar. sa klinike *Mayo*, predložili drugi skoring sistem – AGES, koji je podrazumevao osim podataka o uzrastu pacijenta, udaljenim metastazama, ekstratiroidnoj invaziji i veličini tumora i podatak o histološkom gradusu.[212] Ovaj

sistem je prikazan na tabeli 7. Studija iz 2000. godine je pokazala da ovaj sistem i dalje ima svoje mesto u proceni prognoze i lečenja pacijenata sa WDTC, ali i daje preporuku da se uz njega koriste i drugi skoring sistemi.[213]

Tabela 7. AGES (Klinika Mayo, SAD) [212]

Prognostički skor = 0,05 x uzrast	Preživljavanje po AGES-u (20-godišnje)
+1 (gradus 2)	< 3,99 = 99%
+3 (gradus 3 ili 4)	4-4,99 = 80%
+1 (ekstratiroidno širenje)	5-5,99 = 67%
+3 (udaljena metastaza)	> 6,00 = 13%
+0,2 x veličina tumora (cm)	

MACIS skoring sistem je uključio u jednačinu i kompletnost resekcije tirodnog tkiva, tj. opsežnost operacije, dok je EORTC uzeo u obzir i pol pacijenta.[214, 215] MACIS skoring sistem je prikazan u tabeli 8.

Tabela 8. MACIS (Klinika Mayo, SAD) [214]

Prognostički skor = 3,1 (≤40 godina) Prognostički skor = 0,08 x uzrast (>40 godina)	Preživljavanje po MACIS-u (20-godišnje)
+0,3 x veličina tumora (cm)	< 6 = 99%
+1 (nekompletna resekcija tumora)	6-6,99 = 89%
+1 (lokalna invazivnost tumora)	7-7,99 = 56%
+ 3 (udaljena metastaza)	> 8,00 = 24%

Klinika *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) je uvela svoj skoring sistem 1995. godine, koji je uveo novu kategoriju, karcinom srednjeg rizika (*intermediate risk*), i razdvojio prognostičke faktore na rizike od strane pacijenta (uzrast, pol) i rizike od strane tumora (gradus, veličina, ekstartiroidna proširenost, udaljena metastaza).[216] Ovaj sistem je prikazan u tabeli 9.

Tabela 9. MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, SAD) [216]

	Uzrast	Udaljena metastaza	Veličina tumora	Histološki tip	Preživljavanje po MSKCC (20-godišnje)
Nizak rizik	<45	M0	<4 cm	papilarni	99%
Srednji rizik	<45	M1	>4 cm	high grade papilarni	85%
	>45	M0	<4 cm	papilarni	85%
Visok rizik	>45	M1	>4 cm	high grade papilarni	57%

Trenutno postoji više od deset skoring sistema za TC. U većini centara u svetu se koristi TNM klasifikacija, i to poslednja sedma revizija iz 2010. godine.[15]

Važno je napomenuti da je šesta revizija iz 2002. godine bitno uticala na klasifikaciju PTMC. Pre šeste revizije, T1 tumori su bili tumori manji od 1 cm, dok su tumori veličine od 1 cm do 2 cm bili označeni kao T2 tumori. U šestoj reviziji je to promenjeno, i dalje važi za sedmu reviziju, te su sada tumori od 2 cm i dalje T1 tumori, dok su samo T1a tumori ustvari PTMC. Ovo je naročito važno prilikom proučavanja PTMC prilikom poređenja rezultata studija iz različitih delova sveta od pre 2002. godine i posle 2002. godine.

Po objavljivanju šeste revizije sprovedeno je nekoliko studija koje su pokušale da utvrde da li je reklasifikacija tumora od 2 cm (T2 ranije) u T1 tumore uticalo na mogućnost predikcije preživljavanja koristeći novi TNM sistem. Passler i sar. su u studiji iz 2005. godine uporedili preživljavanje svojih pacijenata koristeći staru i novu podelu i našli statistički značajnu razliku između preživljavanja pacijenata sa PTC tumorima promera do 1 cm i pacijenata sa PTC tumorima promera od 1,1 cm do 2 cm. Zanimljivo je da ovakvu razliku nisu uočili kod folikularnih karcinoma, te su zaključili da nova TNM klasifikacija nije možda podobna za klasifikaciju PTC.[217] Druga važna studija koja je se bavila ovim pitanjem je studija Machens i sar.[218] Oni su ispitivali uticaj veličine tumora na ekstratiroidnu proširenost i pojavu lokoregionalnih i udaljenih metastaza kod pacijenta sa PTC i folikularnim tumorom. U njihovoj studiji je pokazano da pacijenti sa PTC imaju veći rizik od ektratiroidnog širenja tumora i metastaziranja u regionalne limfne

noduse u odnosu na pacijente sa folikularnim karcinomom. Suprotno tome, rizik od pojave udaljenih metastaza je isti za oba tipa tumora i zavisi samo od veličine, ali se znatno uvećavao za tumore preko 2 cm. Iz ovoga su oni prihvatili da je TNM klasifikacija odgovarajuća i da reklasifikacija tumora od 2 cm u T1 tumore ne utiče na određivanje stadijuma bolesti kod ovih pacijenata.

Tabela 10. Pregled prognostičkih faktora najkorišćenijih skoring sistema

Skoring sistem	EORTC	AGES	AMES	MACIS	OSU	MSKCC	NTCTCS
Godina	1979	1987	1988	1993	1994	1995	1998
Pacijent kao faktor							
Uzrast	X	X	X	X	-	X	X
Pol	X	-	X	-	-	-	-
Tumor kao faktor							
Veličina	-	X	X	X	X	X	X
Multicentričnost	-	-	-	-	X	-	X
Histološki gradus	-	X	-	-	-	X	-
Histološki tip	X	P	X	P	-	X	X
Ekstratiroidna proširenost	X	X	X	X	X	X	X
Lokoregionalne metastaze	-	-	-	-	X	X	X
Udaljene metastaze	X	X	X	X	X	X	X
Operacija kao faktor							
Nekompletnost resekcije	-	-	-	X	-	-	-

X – uključena varijabla, P – samo za PTC, EORT – European Organisation for Research on Treatment of Cancer, AGES, MACIS – klinika Mayo, AMES – klinika Lahey, OSU – Ohio State University, MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NTCTCS – National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study

Najčešće korišćeni drugi skoring sistemi za TC, uz TNM, su AMES, AGES, MACIS i MSKCC. Svakako, postoji preporuka da svi centri koji koriste druge sisteme, treba prilikom objavljivanja svojih podataka da koriste i TNM klasifikaciju, radi lakšeg upoređivanja podataka.[219] Pregled prognostičkih faktora najkorišćenijih skoring sistema dat je u tabeli 10.

Za većinu ovih skoring sistema je zajedničko da uzimaju uzrast, lokalnu invazivnost tumora i udaljene metastaze kao važan faktor u određivanju stadijuma bolesti, ali nijedan sistem nije uzimao u obzir limfonodalne metastaze do TNM sistema koji ju je prvi uključio. Nakon uvođenja TNM klasifikacije, pojedini sitemi su uključili lokoregionalne metastaze u svoj skoring sistem. Superiornost TNM klasifikacije u odnosu na MACIS i AMES je pokazana u studiji Voutilainen-a i sar. iz 2003. godine, dok je u odnosu na sve druge najzastupljenije skoring sisteme pokazana u studiji iz 2015. godine Tanase-a i sar.[220, 221] Treba uzeti u obzir da je tek šesta revizija TNM klasifikacije iz 2002. godine uključila uzrast kao jedan od ključnih faktora u određivanju stadijuma bolesti. Do tada su drugi sistemi bili superiorniji. Uzrast od 45 godina se uzima kao determinišući faktor pri određivanju stadijuma bolesti kod WDTC. Poslednjih godina se predlaže nova uzrasna granica, pa čak i različite uzrasne granice za muškarce i žene. Hendrickson-Rebizant i sar. su u svojoj studiji na 2125 pacijenata u trajanju od 30 godina ustanovili da bi uzrasna granica od 55 godina predstavljala čak 17 puta bolji model za određivanje stadijuma bolesti.[222] Ito i sar. su prema svojoj studiji koja je obuhvatila 5911 pacijenata takođe predložili da je 55 godina bolja uzrasna granica.[223]

Koliki je značaj prisustva lokoregionalnih metastaza na prognozu i tok bolesti kod pacijenata sa WDTC je pokazano u više studija. Hughes et al. su pokazali u svojoj slučaj-kontrola studiji da prisustvo lokoregionalnih metastaza kod starijih pacijenta sa PTC, iako ne utiče na preživljavanje, utiče na mogućnost pojave recidiva bolesti.[224] Sugitani et al. su 604 pacijenata sa PTC pratili preko 10 godina i zaključili da veličina lokoregionalnih metastaza kod starijih pacijenata i prisustvo udaljenih metastaza kod mlađih pacijenta utiču na prognozu i tok bolesti. Oni su pacijente starije od 45 godina sa lokoregionalnim metastazama većim od 3 cm i pacijente mlađe od 45 godina sa udaljenim metastazama svrstali u grupu pacijenta sa povišenim rizikom (*high-risk*). Kod njih je desetogodišnje preživljavanje bilo 69%, u odnosu na grupu pacijenta sa niskim rizikom (*low-risk*) gde je desetogodišnje preživljavnje bilo 99%. Zanimljivo je da su pacijenti sa

povišenim rizikom, kod kojih za tri godine nije došlo do relapsa bolesti, imali znatno povoljnije desetogošnje preživljavanje (96%). Zbog svega ovoga oni su predložili da je neophodna reklasifikacija stadijuma bolesti kod pacijenata sa PTC.[225]

Iz ovoga se može zaključiti da pacijenti sa PTMC koji su mlađi od 45 godina i imaju udaljene metastaze možda ipak moraju da imaju viši stadijum bolesti od I ili II. To praktično znači da takvi pacijenti mogu imati lošu prognozu bez obzira što imaju PTMC. Ovakvi pacijenti bi bili klasifikovani onda kao stadijum IV bolesti kod koga petogodišnje preživljavanje sa skoro 100% opada na 51%, što je znatno lošije. Takođe to znači da će ti pacijenti potencijalno zahtevati i druge modalitete lečenja, kao što je na primer primena ablativnih doza radiojoda. Tu nastaje problem jer pretpostavljeni *staging* bolesti utiče i na izbor primarnog modaliteta lečenja. Tako da možemo imati pacijente sa PTMC (T1a) tumorom kojima je inicijalno urađena manje opsežna operacija od totalne tiroidektomije ili skoro (near-) totalne tiroidektomije. Kod ovih pacijenata bi bilo nemoguće proveriti prisustvo udaljenih metastaza primenom radioaktivnog joda zbog resta tkiva koji imaju. Dodatno ako bi se drugom *imaging* metodom ili samom kliničkom slikom otkrilo da imaju udaljenu metastazu ne bi bilo moguće primeniti ablativnu dozu radiojoda jer im nije učinjena totalna tiroidektomija. Ovi pacijenti bi morali biti podvrgnuti reoperaciji koja sa sobom nosi povećani rizik od intraoperativnih komplikacija. Ovo je samo jedan od mnogih mogućih scenarija koji nam ukazuju na to da je donekle teško klasifikovati pacijente sa WDTC koristeći samo postojeće klasifikacione sisteme.

Najveći deo naših saznanja o TC su porekla iz retrospektivnih studija. Jasno je da su ove studije podložne biasu, jer su bazirane na individualnim iskustvima klinika koje imaju izgrađene stavove i mišljenje o načinu lečenja pacijenata sa WDTC. Ovo je naročito izraženo kod stavova o primeni radioaktivnog joda kod pacijenta sa WDTC, kao i kod stava o opsežnosti operacije. Opsežnost operacije i primena ablativnih doza radiojoda su ključni modaliteti lečenja pacijenata sa WDTC. Za pacijente u III i IV i donekle II stadijumu bolesti način lečenja je uglavnom jasno definisan i primenjivan na isti način, uz manja odstupanja, u većini klinika koje se bave lečenjem pacijenata sa WDTC. Najviše polemike, diskusije i neslaganja zapravo baš ima kod načina klasifikovanja i lečenja pacijenata sa T1a tumorima, odnosno pacijenata sa PTMC. Zato je naročito važno kod pristupa i lečenju pacijenata sa PTMC imati donekle individualan pristup i imati na umu

druge prognostičke faktore koji mogu uticati na stadijum bolesti pacijenta, a samim tim i modalitet lečenja.

1.4 Definicija i tipovi mikrokarcinoma štitaste žlezde

Definicija mikrokarcinoma štitaste žlezde

Neki pojmovi u medicini su davno definisani i nisu pretrpeli neke bitnije izmene vekovima pa i milenijumima. Pojam strume se prvi put pojavljuje 1500 godina pre nove ere u svetim tekstovima iz Indije („*Ayur Veda"*) pod nazivom „galaganda". Lečenje do tada nepoznatog pojma endemske strume je započeto još 2700 godina pre nove ere u Kini sa specijalno pripremljenim ekstraktima morske trave prema travarskim receptima Cara Shen Nung-a.[226] Ali, mnogi pojmovi u medicini su i dalje predmet istraživanja i nisu još dovoljno dobro definisani. Papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde predstavlja pojam koji je pretrpeo brojne izmene u poslednjih 100 godina.

Kompleksnu klasifikaciju TC sa početka XX veka, je Allen Graham sa klinike *Cleveland* pokušao da pojednostavi 1925. godine. On je opisao tri grupe karcinoma od kojih je jedna bila papilarni adenokarcinom. On je opisao ove tumore kao cistične tumore koji imaju tendenciju širenja u lokoregionalne limfonoduse, ali da imaju ipak nizak maligni potencijal.[227] Schrager je 1906. godine prvi predložio termin „aberantna tiroidea" koju je definisao kao „tkivna masa nalik tkivu normalne ili patološki izmenjene štitaste žlezde koja se nalazi na određenoj udaljenosti od normalne štitaste žlezde sa kojom nema nikakve povezanosti".[228] On je zaključio da su to benigne promene koje su najverovatnije embrionalnog porekla. Termin „lateralna aberantna tiroidea" je predložena kao naziv za aberantnu tiroideu koja je smeštena u predelu jugulodigastrične grupe limfonodusa. Uskoro je pokazano da ovi tumori imaju maligni potencijal, da treba da se proučavaju, leče radikalno i da treba pažljivo da se prate pacijenti sa ovakvim promenama.[229]

Desetak godina kasnije, Wohl 1917. godine, a kasnije i Eberts 1933. godine postavljaju pretpostavku da je ustvari tkz. „lateralna aberantna tiroidea" ustvari metastatska promena porekla primarnog papilarnog adenokarcinoma štitaste žlezde.[230, 231] Ovo je Black i dokazao na svojoj seriji od 122 pacijenata sa klinike *Mayo*. On je kod

svojih pacijenata našao papilarni adenokarcinom u štitastoj žlezdi na istoj strani kao i odgovarajuću tumorsku masu u lateralnoj regiji vrata.[232] Nakon toga je koncept „lateralne aberantne tiroidee“ napušten, i uveden novi termin „okultni karcinom štitaste žlezde“, kao termin koji opisuje metastatski tumor na vratu bez palpabilnog tumora u štitastoj žlezdi.

John Hazard, takođe sa klinike *Cleveland*, je predložio 1949. godine da se ovakva promena u štitastoj žlezdi označi kao „neinkapsulirani sklerozirajući tiroidni tumor“, i da nema u sebi naziv karcinom, jer pacijenti sa ovakvim tumorom imaju „benigni“ klinički tok.[233]

Woolner je predložio 1960. godine naziv okultni papilarni karcinom, obzirom da su ove lezije bile uglavnom papilarni karcinomi.[234] Arbitrarno je odlučeno da je veličina tumorskog fokusa u štitastoj žlezdi 1,5 cm ili manja.[235]

Razvojem preoperativnih dijagnostičkih metoda za štitastu žlezdu, pre svega punkcione biopsije tankom iglom - FNAB (*fine needle aspiration biopsy*) je dovelo do toga da je postalo moguće preoperativno dijagnostifikovati u pacijenta, sa metastazom na vratu, tumor u štitastoj žlezdi promera do 1,5 cm, te se takvi tumori više nisu mogli nazivati okultnim karcinomima.[10] To je dovelo do toga da se dotadašnji termin „okultni mikrokarcinom“ zameni terminom mikrokarcinom štitaste žlezde.[236]

Termin mikrokarcinom je prvi put upotrebio Hazard 1960. godine, kao produžetak svog istraživanja započetog još 1949. godine. Tako je nastao naziv papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde.[237] Harach i sar. su 1985. godine, nakon svoje autopsijske studije u kojoj su našli visoku prevalencu PTMC, predložili da se ponovo uvede termin okultni papilarni tumor štitaste žlezde, kako bi se izbegle, kako su oni smatrali, nepotrebne operativne i terapijske procedure za entitet koji je skoro normalan nalaz.[1]

Moosa i Mazzaferri, 1997. godine predlažu još jedan novi naziv „okultni tiroidni karcinom“, koji definišu kao nepalpabilan tumor štitaste žlezde koji je uglavnom manji od 1 cm.[238]

Iste godine Tan i Gharib sa klinike *Mayo* koriste termin „tiroidni incidentalom“, i predlažu da je samo praćenje ovakvih pacijenata dovoljno.[8]

Na skupu eminetnih stručnjaka iz oblasti tiroidne patologije, u Portu, Portugalija, 2003. godine je predložen novi naziv za PTMC – papilarni mikrotumor to jest PMiT

(papillary microtumor). Ovaj naziv je predložen da bi se iz naziva izostavila reč „karcinom“, jer, u skladu sa predlogom Harach-a i sar., oni su takođe smatrali da se pojedini tipovi PTMC mogu smatrati maltene „normalnim“ nalazom. Ovako definisan entitet je u njihovom predlogu isključivao veliki broj PTMC po raznim kriterijumima (osobe mlađe od 19, multifokalne tumore, ne-klasične varijante PTC, samo neke PTMC koji se pronalaze *imaging* metodama, kao i neke PTMC koji se nalaze u okviru benignih tiroidnih nodusa).[17]

Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO – *World Health Organization*) u svojoj klasifikaciji endokrinih tumora pre 2004. godine definiše PTMC kao papilarni karcinom štitaste žlezde koji ne prelazi 10 mm, dok 2004. godine menja definiciju. Prema poslednjoj WHO klasifikaciji, papilarni karcinom štitaste žlezde koji ne prelazi 10 mm i incidentalno se otkriva definiše se kao papilarni mikrokarcinom tj. „PTMC“ (podjednako se u literturi koristi i skraćenica „PMC“). Dodavanje uslova da PTMC mora imati i komponetnu da se „incidentalno otkriva“ doprinelo je daljoj konfuziji u pokušaju da se jasno definiše pojam PTMC.[16]

Kao što je već navedeno ranije, i TNM klasifikacija je pretrpela brojne izmene baš u pogledu ovog „malog tumora“, i definišu mikrokarcinome kao karcinome štitaste žlezde manje od 1 cm. Striktno gledano ovakva definicija bi mogla da obuhvati i druge karcinome štitaste žlezde, npr. medularne mikrokarcinome, koji imaju sasvim drugačiji klinički tok. Dodatno TNM klasifikacija uzima da su T1 tumori, tumori manji od 2 cm, a ne samo 1 cm, kao što je to bio slučaj ranije. Dalje, prilikom određivanja stadijuma bolesti TNM klasifikacija objedinjuje papilarne i folikularne mikrokarcinome u jednu grupu, to jest ne posmatra odvojeno PTMC.

Bez obzira na sve predložene kriterijume neke ustanove i autori i dalje koriste širu definiciju veličine PTMC. Tako Shaha u svom radu o TNM klasifikaciji iznosi dokaze da T1 tumori (2 cm) imaju sličnu prognozu kao i T1a tumori (1 cm), te raniji stav da su mikrokarcinomi promera do 1,5 cm, ne odbacuje u potpunosti.[239]

Tipovi papilarnog mikrokarcinoma štitaste žlezde

Kao što možemo da sagledamo iz prethodno izloženog dosadašnje predložene definicije nisu u potpunosti jasne i nije ih moguće u potpunosti primeniti u svakodnevnom

kliničkom radu. Nekada se uzima u obzir samo papilarni karcinom, nekada se pominje samo veličina (i to različita), nekada prisustvo metastaza ili paraneoplastičnog sindroma - ne pravi se jasna razlika između okultnog karcinoma i mikrokarcinoma tiroideje. Jedini isti uključujući kriterijum u svim klasifikacijama je veličina tumora, a kada postoji samo jedan kriterijum jasno je da se radi o vrlo nehomogenoj grupi.

Papilarni mikrokarcinomi tiroideje nisu još uvek jasno definisan i jedinstven kllinički entitet. Samim tim njihova podela još nije jasno definisana, i ne postoji još uvek opšte prihvaćena podela za ove karcinome. Poznavanje svih kliničkih formi PTMC je neophodan uslov za njihov adekvatan tretman. Biologija ovog tumora je posebna i nedovoljno proučena. Buduća istraživanja moraju biti usmerena ka determinisanju kliničkih i molekularnih parametara za predikciju njihovog eventualnog agresivnog biološkog ponašanja. Možda je najbolja podela PTMC predložena u radu Boucek-a i sar. na četiri grupe PTMC koja je prikazana u tabeli 11.[18]

Tabela 11. Podela PTMC prema Boucek-u i sar. [18]

Grupe PTMC-a		Karakteristike PTMC-a
Grupa 1	1a	Otkriven nakon operacije zbog benignog oboljenja štitaste žlezde na definitivnom Ph nalazu
	1b	Otkriven prilikom autopsije na definitivnom Ph nalazu
Grupa 2		Incidentalomi otkriveni *imaging* metodama i potvrđeni sa FNAB
Grupa 3		Otkriven nakon operacije štitaste žlezde zbog klinički evidentnih lokalnih i/ili udaljenih metastaza
Grupa 4		Pacijenti sa karcinomom štitaste žlezde lokalizovanom u ektopičnom tiroidnom tkivu sa kliničkim simptomima i/ili udaljenim metastazama

Grupa 1 ima dve podgrupe koje su suštinski vrlo slične. Razlika u učestalosti između ove dve grupe može biti posledica više faktora: 1. u autopsijskim studijama su ciljano traženi i pravljeni manji preseci od 3 mm u odnosu na standardni klinički patohistološki pregled. 2. moguće je da benigna oboljenja štitaste žlezde deluju protektivno te ne dopuštaju da dođe do razvijanja mikrokarcinoma. 3. moguće je da su pacijenti operisani pre nastanka PTMC.

Ovo je najčešća forma PTMC sa kojom se susrećemo u svakodnevnom radu (grupa 1a), jer mnogo je više pacijenata koje operišemo zbog benignih oboljenja nego malignih. Ovo je forma PTMC koja je i bila predmet naše studije. Ovde se možemo zapitati da li je opasnije imati karcinom za koji uglavnom nikada nećemo saznati; ili imati saznanje da ste imali karcinom, što u određenom broju pacijenata sa kancerofobijom može imati dalekosežne posledice. Zbog ovoga su neophodni i dopunski kriterijumi, kao što su faktori rizika. Dalje hiruško lečenje posle histopatološke dijagnoze PTMC uglavnom nije neophodno. Eventualno postoji potreba za supstituciono supresionoj terapiji tiroksinom i redovnim kontrolama. To ne znači da u praksi drugi ne reoperišu ove pacijente i da nekada i mi ne kompletiramo tiroidektomiju (kada imamo podatak o intraglandulanoj diseminaciji ili multicentričnosti, a pojave se ehosonografski promene na neoperisanoj strani). Ima i onih koji rade i disekcije kod PTMC - čak i profilaktičke. Učestalost mikrometastaza kod mikrokarcinoma je čak i do 40%, ali se klinički ne ispolje nikada, iako se ne daje J131.

Porast otkrivenih PTMC je najverovatnije glavni uzrok porasta incidencije TC u svetu. Porast broja PTMC je zbog sve više operacija tiroideje i bolje vizualizacione dijagnostike. Broj mikrokarcinoma je na osnovu autopsijskih i kliničkih studija 100-1000x veći nego klinički evidentinih TC.[40] U Centru za endokrinu hirurgiju, KCS, gde je i sprovedena studija, mi operišemo približno jednak broj klinički evidentnih karcinoma i mikrokarcinoma tiroideje godišnje. Na svaki mikrokarcinom koji smo operisali moramo biti svesni da još u najboljem slučaju 99 mikrokarcinoma šeta pored nas, a da nisu i nikada neće biti operisani, a da među njima njih 40 ima i mikrometastaze. U Srbiji ima 7,2 miliona stanovnika, što znači da 2,5 miliona ima mikrokarcinom tiroideje, a skoro milion i mikrometastaze. O grupi 1b je bilo reči u prethodnom delu o učestalosti mikrokarcinoma u autopsijskim studijama.

U grupi 2 su PTMC koji se nazivaju incidentalomi. Incidentalomi štitaste žlezde se definišu kao asimptomatske, slučajno (incidentalno) otkrivene promene u štitastoj žlezdi prilikom pretraga nekom od postojećih *imaging* dijagnostičkih sredstava ili tokom operacija koje nisu povezane sa štitastom žlezdom. Incidentalomi štitaste žlezde se najčešće otkrivaju ultrazvukom. Sa opadajućom učestalošću slede kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonansa, kolor dopler karotida i na kraju FDG (18F-fluoro-deoksiglukoza) positron emisiona tomografija.[240] Prema preporukama ATA (*American*

Thyroid Association) vodiča, kod promena manjih od 1 cm, ne treba primenti FNAB, osim u slučajevima kada postoje sumnjive ehotomografske karakteristike, kada postoji podatak o izloženosti jonizujućem zračenju ili podatak o karcinomu štitaste žlezde u familiji. Sumnjiive ehotomografske karakteristike su prisustvo kalcifikacija, povećan protok ili intranodalni protok, solidni ili hipoehogeni izgled, neregularne ili nejasne ivice i odnos dijametara, ako su promene više nego što su šire.[21] Potencijalno maligni nodusi štitaste žlezde pokazuju preuzimanje FDG prilikom PET pregleda.[241] Nodusi koji pokazuju lokalno preuzimanje FDG imaju visok potencijal da budu maligni, i to i u do 40% slučajeva.[242] Trenutni vodiči kao i većina autora savetuju da nije neophodno agresivno lečenje ovako otkrivenih PTMC-a u najvećem broju slučajeva, već samo praćenje; mada postoje autori koji smatraju da je ipak neophodno lečenje ovako otkrivenih PTMC.[243-246] Ito i sar. su pokazali na pacijentima sa incidentalno otkrivenim PTMC, koje su pratili dugi niz godina, da je učestalost uvećanja PTMC za 3 mm u petogodišnjem periodu 6,4%, a u desetogodišnjem 15,9%, i da im se ishod lečenja ne razlikuje znatno od pacijenta koji su inicijalno odmah operisani.[247]

U grupi 3 se nalaze PTMC koji imaju agresivan tok i koji se otkrivaju na osnovu, češće, lokoregionalnih metastaza, ali i udaljenih metastaza. PTMC najčešće daje metastaze u plućima, ali i u drugim organima kao što su kosti i mozak.[248-251]

Prisutvo udaljenih metastaza kod pacijenata sa WDTC predstavlja predominatni faktor koji utiče na preživljavanje. Prema važećoj TNM kalsifikaciji, kod pacijenata sa PTMC prisutvo udaljenih metastaza svrstava ove pacijente u najviši stadijum bolesti (<45 godina u II stadijum, >45 godina u IV stadijum), što znatno utiče na preživljavanje ovih pacijenata. Sugitani i al. su u svojoj studiji pokazali da pacijenti mlađi od 50 godina i pacijenti stariji od 50 godina imaju isto desetogodišnje preživljavanje (46%). Najvažniji faktori koji ustvari utiču na preživljavanje pacijenta sa udaljenim metastazama, bez obzira na godine, su veličina metastaze i organ koji je zahvaćen. Najbolje preživljavanje imaju pacijenti sa metastazom u plućima promera ispod 2 cm (62% odnosno 67%). Takođe veliki uticaj na preživljavanje ima i veličina lokoregionalne metastaze (sa >3 cm desetogodišnje preživljavanje samo 28%), kao i histološki tip.[249]

Lečenje pacijenata iz ove grupe podrazumeva isti protokol za lečenje koji se sprovodi i kod drugih pacijenata sa WDTC sa metastazama, što uključuje totalnu tiroidektomiju, disekciju lokoregionalnih metastaza, metastazektomiju ako je moguća za

udaljenu metastazu, primena ablativne doze radioaktivnog joda, supresija levo tiroksinom i redovne kontrole i praćenje tumorskih markera. Kod pacijenata u ovoj grupi obično nisu prisutna druga oboljenja štitaste žlezde. Ipak može biti i velika, kao što je slučaj u već pomenutoj studiji Sugitani i sar. gde je učestalost Hašimoto tireoiditisa bila 22%.[249]

U grupi 4 se nalaze pacijenti sa PTMC lokalizovanom u ektopičnom tiroidnom tkivu sa kliničkim simptomima i/ili udaljenim metastazama. Karcinom štitaste žlezde se najčešće može naći u lingvalnoj štitastoj žlezdi, duktusu tireoglosusu, lateralnoj cisti vrata, strumi ovari i drugde.[252-255] Ektopično tiroidno tkivo se može naći u 7% odraslih osoba.[256] Opisani su i slučajevi gde je pacijent imao dva odvojena ektopična tiroidna tkiva.[257]

Učestalost TC u lateralnoj cisti vrata nije mala i iznosi 11%, a do sada je publikovano oko 150 slučajeva.[258] Najveći broj ovih slučajeva predstavljaju metastazu PTMC iz štitaste žlezde. Slučajeva sa primarnim PTMC u lateralnoj cisti vrata ima jako malo i do sada je objavljeno samo 11 slučajeva. Oni daju lokoregionalne metastaze u 20% slučajeva, ali udaljene metastaze nisu opisane.[253, 259]

Struma ovari je redak tumor jajnika i definiše se prisustvom tiroidnog tkiva koji čini više od 50% ukupne mase, jer se tiroidno tkivo može naći u 15% svih teratoma. Struma ovari predstavlja 2% svih teratoma.[260]. U strumi ovari se najčešće opisuje PTC, ali može biti prisutan i folikularni karcinom štitaste žlezde.[255, 261] Učestalost TC u struma ovari je mala i iznosi 5%, i tada se naziva maligna struma ovari.[262] Učestalost metastaza kod maligne strume ovari je i do 6%, i najčešće metastazira u pelvične i paraaortalne limfonoduse, omentum, kontralateralni jajnik i na udaljena mesta u kosti, mozak, pluća i jetru.[260] Prilikom lečenja ovih pacijenata neophodno je isključiti primarni TC, a ako nisu prisutne metastatske promene, dovoljna je samo operacija strume ovari. Ako postoje metastaze onda je neophodno operisati i štitastu žlezdu kako bi se mogao primeniti radioaktivni jod i koristiti tireoglobulin kao tumorski marker.

Haiguang i sar. su 2014. godine predložili još jednu grupu PTMC koja bi bila peta grupa (Grupa 5).[263] Oni su formirali pet grupa na osnovu načina dijagnostifikovanja primarnog tumora. Ovo je prikazano u tabeli 12. Oni su predložili ovu petu grupu na osnovu dva slučaja koja su imala na svojoj klinici koja se ne uklapaju ni u jednu već predloženu grupu. Osnovna karakteristika ove pete grupe je da ti pacijenti imaju metastatsku bolest. U odnosu na vrstu metastatske bolesti oni su ih podelili u dve

podgrupe, u odnosu na to da li imaju lokoregionalne metastaze ili udaljene metastaze (5a i 5b). Glavna karakteristika ove nove pete grupe u odnosu na treću i četvrtu grupu, je da nije moguće dokazati primarni karcinom u štitastoj žlezdi ili u ektopičnom tkivu ni nakon detaljne definitivne patohistološke analize. Naime u njihovim slučajevima je prilikom operacije štitaste žlezde incidentalno odstranjen i limfni nodus VI grupe. Na definitivnom patohistološkom nalazu nađena je metastaza papilarnog karcinoma u limfnom nodusu, ali ni nakon revizije patohistološkog nalaza štitaste žlezde nije otkriven PTC. Oni predlažu 5b grupu na osnovu teoretske mogućnosti da se ponovi isti scenario, ali sa udaljenom metastazom.

Tabela 12. Podela PTMC prema Haiguang i sar. [263]

Grupe PTMC-a		Inicijalni način postavljanja dijagnoze	Dokazan primarni tumor
Grupa 1	1a	Operacija zbog benignog oboljenja štitaste žlezde	Definitivnom Ph analizom
	1b	Autopsija	
Grupa 2		Incidentalomi otkriveni *imaging* metodama	Citološkom analizom
Grupa 3		Klinički evidentna lokoregioanlna i/ili udaljena metastaza	Definitivnom Ph ili citološkom analizom
Grupa 4		Pacijenti sa karcinomom štitaste žlezde lokalizovanom u ektopičnom tiroidnom tkivu sa kliničkim simptomima i/ili udaljenim metastazama	
Grupa 5	5a	Operacija zbog benignog oboljenja štitaste žlezde i lokoregioanlna metastaza	Nije dokazan
	5b	Operacija zbog benignog oboljenja štitaste žlezde i udaljena metastaza	

1.5 Anatomske i histopatološke karakteristike

Kratak pregled anatomije štitaste žlezde

Normalna štitasta žlezda je težine od 15g do 30g u zavisnosti od pola i uzrasta. Kod starijih osoba ženskog pola žlezda je teža, dok je kod mlađih osoba muškog pola ona lakša.[264] Smeštena je u visceralnoj loži vrata, ispred traheje. Visceralna loža je ograničena hioidnom kosti kranijalno, venom anonimom kaudalno i karotidnom arterijom lateralno. Sa zadnje strane je ograničena prevertebralnom fascijom, a sa prednje strane pothioidnom muskulaturom. Sastoji se od dva lobusa koji su spojeni tkivnim mostom varijabilne veličine, koji se naziva istmus. Gornji polovi lobusa prekrivaju donji deo tiroidne hrskavice. Kod normalne štitaste žlezde istmus je položen ispred i ispod krikoidne hrskavice i prekriva drugi, treći i četvrti trahealni prsten. U 30% slučajeva je piramidalni lobus prisutan i on se pruža u srednjoj liniji vrata naviše od istmusa, ili od medijalnog dela gornjih polova.[265]

Štitasta žlezda je fiksirana za traheju i larinks prednjim i zadnjim suspenzornim ligamentom koji je vezuju za prva dva trahealna prstena i krikoidnu hrskavicu. U fiziološkim uslovima to su jedina mesta gde je fiksirana žlezda i nije adherirana za okolne strukture, što omogućava njeno pomeranje prilikom akta gutanja. U slučaju da je žlezda slabije pokretna možemo posumnjati na inflamatorni proces (tiroiditis) ili maligni proces. Zadnji suspenzorni ligament ili Berry-ev ligament je od posebnog značaja u tiroidnoj hirurgiji jer je tu rekurentni laringealni nerv izložen mogućnosti povrede jer prolazi neposredno ispod ili kroz ligament.

Štitasta žlezda je izrazito dobro vaskularizovana sa protokom od 4 do 6 ml/g tkiva u minutu, koji se mnogostruko povećava kod hipertiroidizma. Vaskularizacija svakog lobusa je obezbeđena od strane tri završne grane (prednja, zadnja, spoljna) gornje tiroidne arterije (grane spoljašnje karotidne arterije, grane zajedničke karotidne arterije) i dve završne grane (prednja, zadnja) donje tiroidne arterije (grane tirocervikalnog trunkusa, grane potključne arterije). Zadnja završna grana donje tiroidne arterije se anastomozira sa zadnjom završnom granom gornje tiroidne arterije. U neposrednoj blizini lobusa donja tiroidna arterija ukršta rekurentni nerv i predstavlja mesto na kojoj se najlakše može identifikovati rekurentni nerv.[266]

Venska drenaža je izrazito razvijena i obezbeđuju je gornja i srednja tiroidna vena i donje tiroidne vene. Gornja i srednja tiroidna vena se ulivaju u venu jugularis internu, dok se donje ulivaju u brahiocefalične trunkuse. Limfna drenaža prati arterijsku vaskularizaciju. Intraglandularne komunikacije limfnih sudova su vrlo bogate i povezane su preko istmusa, što daje osnov za objašnjenje interglandularne diseminacije, obostrane diseminacije, multicentričnosti i bilateralnosti tumora štitaste žlezde. Gornji limfni sudovi se dreniraju u gornju jugulodigastričnu grupu limfonodusa (II, III, IV), donji u donju, dok se u limfne čvorove centralne regije vrata (VI) drenira direktno sama žlezda što objašnjava značaj centralne disekcije limfonodusa kod odgovarajućih karcinoma štitaste žlezde.[265]

Histopatološke karakteristike papilarnog karcinoma

Papilarni karcinom štitaste žlezde se definiše kao maligni epitelijalni tumor koji ima karakteristike diferentovane folikularne ćelije. Tipično ima papilarne i folikularne strukture kao i karakteristične promene na jedrima.

Slika 1. PTMC sa slabo definisanom granicom prema okolnom tkivu

Makroskopski najčešće ima izgled sivkasto-beličaste invazivne neoplazije, čvrste konzistencije, granulirane površine na preseku i sa često slabo definisanom granicom prema okolnom tkivu. Osim čvrste konzistencije, ovaj tumor može biti, ne tako retko, i

cistične konzistencije. Retko može imati jasnu tumorsku kapsulu. Često su prisutne kalcifikacije, i to u 50% slučajeva.[267-269] Na slici 1 je prikazan tipičan neinkapsuliran PTMC sa slabo definisanom granicom prema okolnom tkivu.

Veličina je vrlo varijabilna. Može biti makroskopski jedva vidljiv u formi supkapsularnog beličastog ožiljka promera 1 mm, do masivnih tumora promera preko 10 cm. U sredinama sa dobro razvijenom zdravstvenom zaštitom ovi karcinomi se rano okrivaju, i njihove dimenzije obično ne prelaze 2 cm do 3 cm. U poslednjoj dekadi je prava eksplozija novootkrivenih papilarnih karcinoma koji ne prelaze 1,5 cm. Najveći deo tih karcinoma su ustvari papilani mikrokarcinomi koji čine i do 50% novootkrivenih papilarnih karcinoma. Prema rezultatima studija, procenat tumora promera do 1,5 cm iznosi od 13,7% do čak 65%.[44] Ovako veliki disparitet može biti posledica tendencije populacije da se kasno obrate lekaru ili zbog slabe pokrivenosti zdravstvene službe. Kasai i sar. su u odnosu na veličinu predložili dodatnu podelu mikrokarcinoma. To su termini „mali“ (*tiny*) promera od 5 mm do 10 mm i „minijaturni“ (*minute*) promera ispod 5 mm; zbog različitosti u učestalosti limfonodalnih metastaza među ova dva tipa (59% prema 13%) i učestalosti ekstratiroidne proširenosti (10% prema 3%).[270] Na slici 2 je prikazan makroskopski izgled papilarnog mikrokarcinoma štitaste žlezde.

Slika 2. Makroskopski izgled PTMC

Najbitnije morfološke karakteristike PTC su papile i specifične promene u jedru. Neke varijante PTC ne sadrže papile i u celini su izgrađene od folikula.[16, 269, 271,

272] Papile su sačinjene od centralne fibrovaskularne potke pokrivene nizom neoplastičnih epitelnih ćelija. Dobro razvijene papile su dugačke, često paralelno raspoređene u nizu. Dešava se da su papile gusto spakovane čineći glomeruloidne i pseudosolidne konfiguracije. Takve formacije na poprečnom preseku imaju izgled rozeta. Kao posledica najverovatnije sekundarnog slivanja pojedinačnih papila nekad mogu imati i kribriformni izgled.

U PTC je obično uočljiva predominacija papilarnih struktura u tumoru. Ipak oni su retko sastavljeni od isključivo samo papila već su prošarani neoplastičnim folikulima sa sličnim karakteristikama jedara. Odnos papila i folikula značajno varira u smislu papilarne ili folikularne predominacije. Međutim dok god ćelije folikula poseduju karakteristike jedra specifične za papilarni karcinom, biološko ponašanje tumora imaće karakteristike PTC.[16]

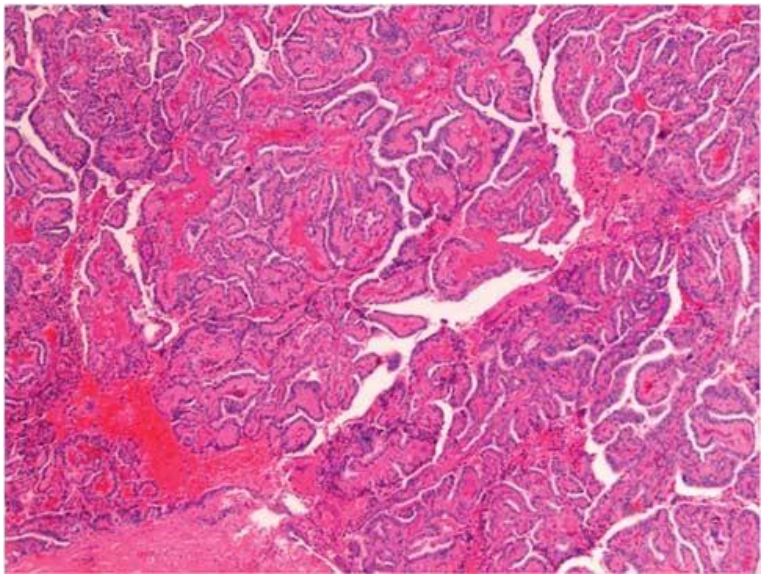
Tumori čija je predominacija folikula u odnosu na papile kompletna definišu se kao folikularna varijanta jer liče na folikularne karcinome. Asa i sar. u svom radu iz 2015. godine, upoređujući genetske karakteristike folikularnih karcinoma i papilarnih karcinoma folikularne varijante dolaze do zaključka da se ova dva entiteta vrlo malo razlikuju, a da upravo determinišuća varijanta, izgled jedra, nije jasno definisana i predmet je brojnih diskusija među endokrinim patolozima.[273] Kasai i sar. u svom radu iznose zanimljivu pretpostavku. Naime, oni su upoređivali mikrokarcinome promera ispod 5 mm i promera od 5 mm do 10mm i došli do zaključka da je u većim karcinomima veća učestalost papilarne komponente. Iz ovoga oni zaključuju da je folikularna komponenta „seme“, odnosno inicijalna forma karcinoma, a da se papilarna komponenta uvećava vremenom sa rastom tumora. Odnos polova u mikrokarcinomu manjim od 5 mm je isti, dok u tumorima većim od 5 mm, taj odnos se menja u „korist“ žena, te da u stvari nema razlike u karcinogenezi među polovima, već je kod žena veća verovatnoća da dođe do razvijanja karcinoma.[270]

Druga važna komponenta morfologije PTC su jedra koja imaju posebne karakteristike čiji se dijagnostički značaj izjednačava sa značajem papila. Jedra imaju okrugao ili blago ovalan oblik. Izgled nukleoplazme je „prazan“ gotovo lišen hromatina. Debljina jedarne membrane je različita zbog neravnomerne distribucije hromatinskog materijala. Prominentna jedarca su najčešće periferno postavljena. Jedra imaju izled mlečnog stakla (*ground glass*) i predstavljaju specifičnu karakteristiku ćelija PTC. Mitoze

su retke ili u potpunosti nedostaju. Broj mitoza veći od očekivanog upućuje na postojanje slabo diferentovane neoplazme.[274-276]

Psamomska tela predstavljaju okrugle formacije čije jezgro čine pojedinačne nekrotične tumorske ćelije okružene koncentričnim slojevima deponovanih kalcijumskih soli. Najčešće su lokalizovana na vrhu papila. Psamomska tela se nalaze u oko 50% PTC. Izuzetno su retki kod benignih tumora, tako da njihov nalaz ukazuje na postojanje maligne neoplazme. Nalaz psamomskih tela u naizgled normalnom tkivu štitaste žlezde, zahteva traganje za mikrofokusima PTC.[16] Prisustvo psamomskih tela u limfonodusima vrata je dokaz da postoji PTC u štitastoj žlezdi.[277] Obilna fibrozna stroma česta je karakteristika PTC.[278, 279] Limfocitna infiltracija se javlja u oko 30% PTC, i to češće na periferiji tumora. Nekada može biti znak prethodnog autoimunog zapaljenja.[280]

Tireoglobulin je najspecifičniji imunohistohemijski marker. Ćelije PTC uvek pokazuju pozitivnu reakciju bojenja na tireoglobulin. Tumorske ćelije se takođe mogu bojiti na TTF-1, Tiroidnu peroksidazu, Cytokeratin-19 (CK-19), CD56 (NCAM), PAX8, HBME-1, CITED1 i Galectin 3.[16, 281-283]



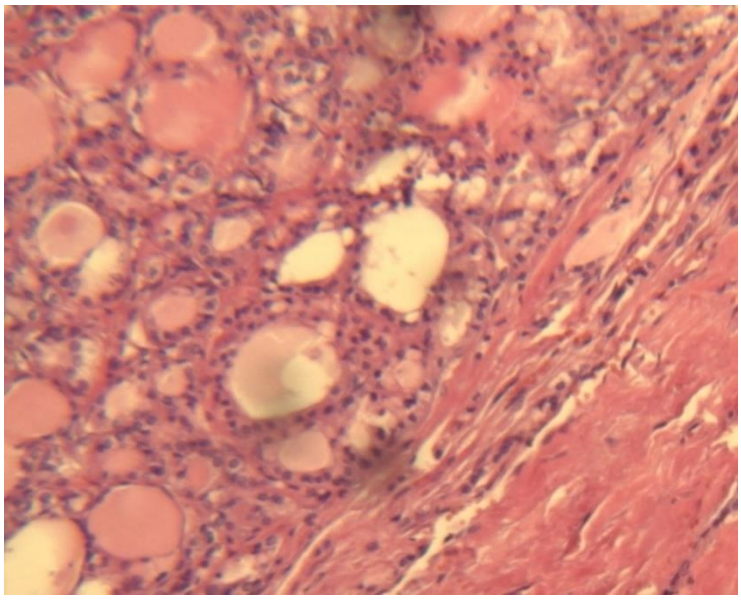
Slika 3. Papilarni karcinom, klasična varijanta (H&E, 40x)

Histopatološki tipovi papilarnog karcinoma su vrlo različiti i po svojim morfološkim karakteristikama, ali i po prognozi pacijenata, i samim tim zahtevaju različite vidove lečenja.[271, 284] Najagresivnije forme PTC su visokoćelijska,

cilindrična i difuzno sklerozirajuća varijanta. Petogodišnje preživljavanje je između 25% i 90%.[237, 285, 286]

Klasičnu varijantu PTC (papilarna varijanta ili *non-otherwise specified* – NOS varijanta) karakteriše prisustvo papila i jasnih jedarnih karakteristika (optički jasna, preklapanje, pseudoinkluzije i nuklearni žlebovi).[287] Ovo je najčešća varijanta PTC i ima odličnu prognozu.[268] Na slici 3 prikazana je klasična varijanta PTC.

Inkapsulirana varijanta PTC je retka varijanta PTC. Postojanje fibrozne kapsule tumora kod PTC je retko i nalazi se u 10% slučajeva, što i čini glavnu karakteristiku ove varijante PTC. Bez obzira što u 25% slučajeva metastaziraju u regionalne limfne čvorove, što ukazuje na maligni potencijal, preživljavanje kod ove forme PTC je odlično i iznosi skoro 100%.[288, 289]

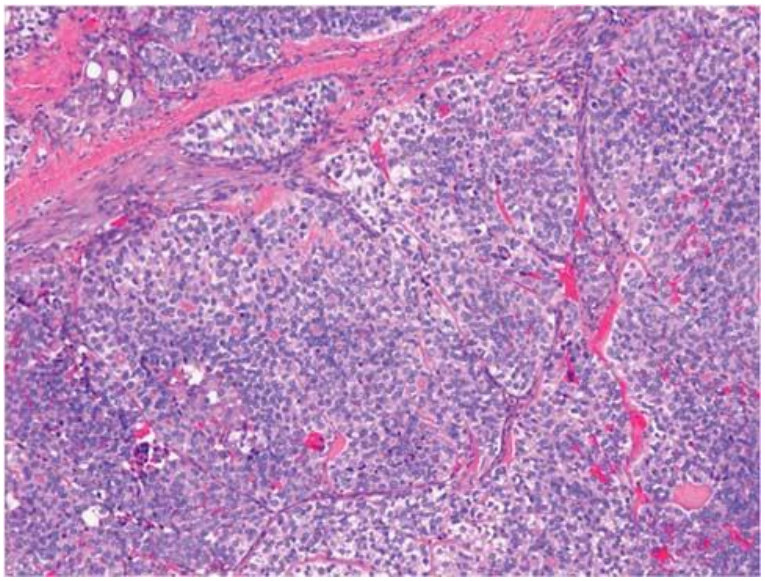


Slika 4. Papilarni karcinom, folikularna varijanta (H&E, 40x)

Folikularna varijanta PTC se definiše kao PTC sa gotovo isključivo folikularnim karakteristikama rasta. Glavne karakteristike su mu sklonost ka formiranju multifokalnih tumora koji mogu da budu u potpunosti sastavljeni od papila, kao i sklonost ka metastaziranju u regionalne limfonoduse. Preživljavanje kod ove forme PTC je slično kao i za klasičnu formu i zavisi od toga da li je inkapsulirana varijanta ili ne.[16, 290] Na slici 4 prikazana je folikularna varijanta PTC.

Visokoćelijska varijanta PTC se karakteriše ćelijama čija je visina dva do tri puta veća od širine. Tumorske ćelije su ispunjene eozinofilnom citoplazmom a karakteristike jedra su slične klasičnoj formi. Jedarne pseudoinkluzije mogu biti izražene. Kod ovih tumora je učestalija nekroza, povećana mitotska akivnost i ekstratiroidno širenje. Uglavnom se javlja kod starijih pacijenata i obično imaju agresivniji tok. Stopa mortaliteta može biti i do 25%.[291, 292]

Kolumnarna varijantna PTC (*collumnar cell* variant) se razlikuje od klasične forme i visoko-ćelijske forme zbog postojanja izraženog uslojavanja jedara, u kolumnama, i praznog izgleda citoplazme. Malo je studija objavljeno o ovoj varijanti PTC. Ovu formu karakteriše visoka agresivnost sa čestim udaljenim metastazama, kao i sa udaljenim metastazama na ne karakterističnim mestima za PTC (npr. mozak).[293] Ova forma PTC pokazuje morfološku sličnost sa adenokarcinomom kolona i endometrijuma. U studiji na deset pacijenta je dokazana samo u jednom slučaju imunopozitivnost za CDX2, tumorskog markera za interstinalni adenokarcinom.[294]

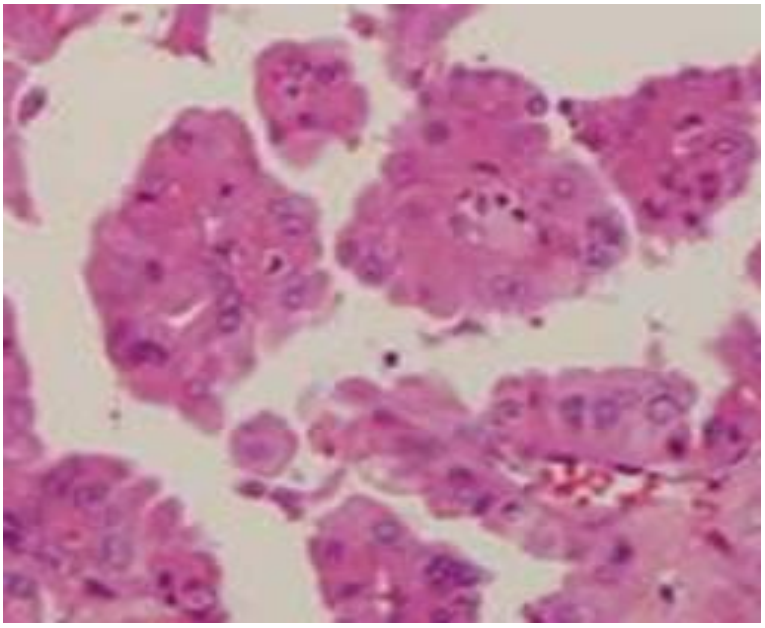


Slika 5. Papilarni karcinom, solidna varijanta (H&E, 40x)

Solidna varijanta PTC ima slične morfološke karakteristike kao i klasična varijanta PTC, sa tim da su ovi tumori građeni od zbijenih tumorskih ćelija. U trećini slučajeva je prisutna vaskularna invazija i ekstratiroidna proširenost. Ovi tumori su češći kod dece koji su bili izloženi jonizujućem zračenju.[16, 146] Na slici 5 prikazana je solidna varijanta PTC.

Difuzno-sklerozirajuća varijanta PTC je češća u mlađem uzrastu, kod pacijenata starosti 15 do 30 godina. Karakteritično je da je su obično oba lobusa štitaste žlezde zahvaćena. Ovi tumori pokazuju limfocitnu infiltraciju, ekstenzivnu skvamoznu metaplaziju, brojne papilarne formacije u intratiroidnom prostoru i izraženu fibrozu. Ova varijanta ima visoku učestalost limfonodalnih metastaza, udaljenih metastaza (najčešće pluča) i lošiju prognozu u odnosu na klasičnu formu. Mortalitet je opisan u oko 3% pacijenata sa ovim tumorom, a recidivi se javljaju u u oko 14% slučajeva.[295-297]

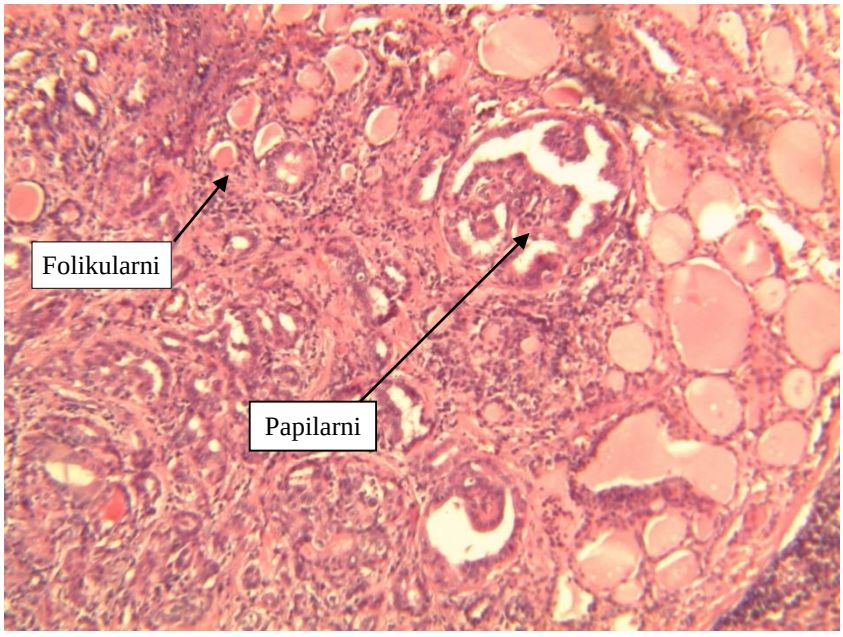
Oksifilna varijanta PTC je karakteristična po smeđoj prebojenosti, nalik folikularnim Hurthle cell tumorima. Mogu izgledati i kao folikularni i kao klasični PTC. Ovaj „*Warthin-like*“ oksifilni tumor ima obimnu limfocitnu infiltraciju i često se nalazi u Hašimoto tireoiditisu. Dijagnoza se obično postavlja na osnovu karakteristika jedra.[298, 299] Na slici 6 prikazana je oksifilna varijanta PTC.



Slika 6. Papilarni karcinom, oksifilna varijanta (H&E, 40x)

Druge varijante PTC su kribriformna varijanta, *Clear-Cell* varijanta, makrofolikularna varijanta, *Hobnail* varijanta (sa stopom mortaliteta i do 50%) i druge još ređe varijante. Postoje i mešovite varijante raznih tipova PTC, kao i mešovite varijante PTC i drugih karcinoma štitaste žlezde (npr. sa medularnim).[16, 299, 300] Na slici 7 je prikazana mešovita varijanta papilarnog i folikularnog PTC.

Treba napomenuti da PTC može da prođe proces dediferencijacije to jest transformacije u anaplastični karcinom štitaste žlezde; i tako da od karcinoma koji ima uglavnom odličnu prognozu postane karcinom koji predstavlja najmaligniji karcinom štitaste žlezde i jedan od najmalignijih formi karcinoma u humanoj populaciji uopšte, gde se preživljavanje meri u mesecima pa i manje. Prema studiji Saavedra i sar. koja je obuhvatila 109 pacijenata sa anaplastičnim karcinomom, u skoro 50% pacijenata je utvrđeno postojanje i neke od varijanti PTC. Ovakav nalaz govori u prilog teorije o dediferencijaciji PTC u anaplastični karcinom, i o potencijalnoj opasnosti koji nosi sa sobom dugo neprepoznat PTC.[301] Ovo je jedan od razloga zašto bi bilo neobično važno da se utvrdi da li PTMC imaju različit biološki potencijal od PTC, to jest da li je PTMC ustvari PTC koji je pronađen dok mu veličina nije prešla 1 cm ili je ustvari to drugačiji entitet koji ne bi mogao da prođe proces dediferencijacije.



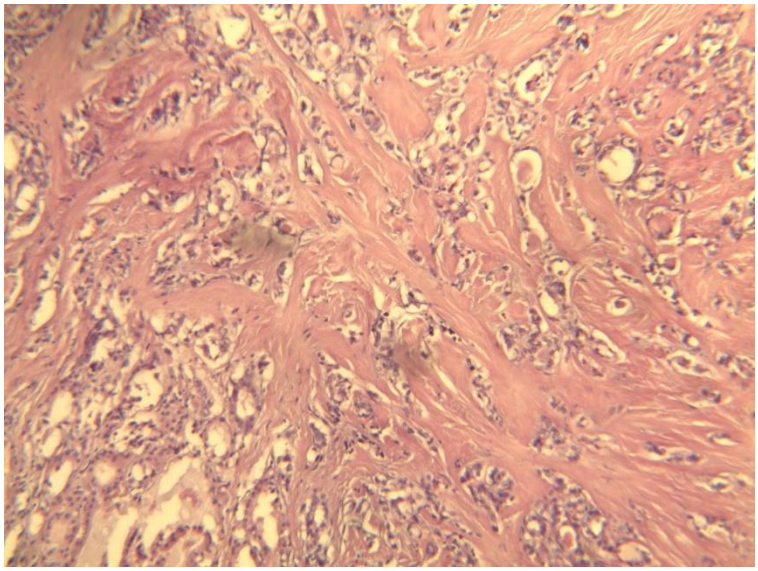
Slika 7. Papilarni karcinom, mešovita varijanta (H&E, 40x)

Znakovi agresivnog biološkog ponašanja mikrokarcinoma

Obzirom da se PTMC uglavnom otkriva incidentalno, to jest bez prethodno jasne kliničke slike, postoji potreba da se dodatno klasifikuju ovi tumori na osnovu merljivih parametara po kojima bi se mogao proceniti kakav je njegov maligni potencijal. Znakovi agresivnog biološkog ponašanja PTMC su prikazani u tabeli 13.

Tabela 13. Znakovi agresivnog biološkog ponašanja PTMC

Karakteristika	Učestalost
Veličina (< 5mm, > 5mm)	prosečna veličina 5-6mm
Multicentričnost	7,1-56,8%
Bilateralnost	2,9-48%
Ekstratiroidno širenje	15-21%
Vaskularna invazija	4%
Lokoregionalne metastaze u limfnim čvorovima	25-43%
Udaljene metastaze	1,0-2,8%



Slika 8. Multicentrični PTMC, folikularne varijante (H&E, 40x)

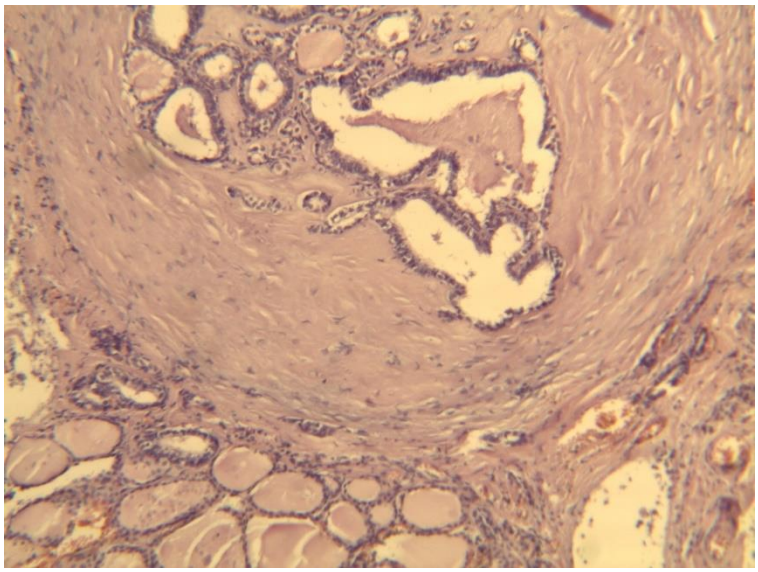
Veličina tumora ima važnu ulogu kao pokazatelj agresivnosti kod TC, pa samim tim i PTMC ima bolju prognozu u odnosu na „veće“ tumore.[3, 10, 210, 302, 303]

U studiji Pellegriti i sar. je primenjena slična logika kod PTMC te su oni podeljeni u grupu PTMC manjih od 5 mm i grupu PTMC većih od 5 mm i upoređivali ih sa PTC većim od 10 mm. Oni su našli kod većih PTMC progresivno više znakova agresivnosti tumora (multicentričnost, bilateralnost, ekstratiroidno širenje, lokoregionalne metastaze).[113]

Studija iz 2009. godine, Verbur-a i sar. nalazi da veličina tumora značajno utiče na pojavu lokoregionalnih i udaljenih metastaze samo kod tumora veličine preko 10 mm, te iz tog razloga PTMC ima dobru prognozu.[304]

Multifokalnost je karakteristično za PTMC i prisutno je i u preko 50% slučajeva.[305] Na slici 8 je prikazan multicentričan PTMC, folikularne varijante, dok je na slici 9 prikazan multicentrični PTMC, folikularne i papilarne varijante.

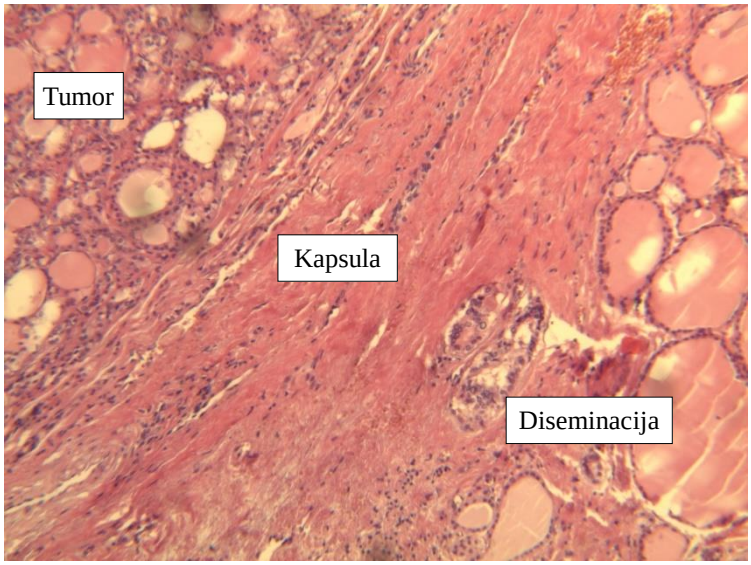
Multifokalnost je originalno tumačena kao posledica intratiroidnog širenja karcinoma. Otkrićem da različiti intratiroidni tumori imaju različitu RET/PTC gensku ekspresiju i nezavisno klonsko poreklo ukazalo je na mogućnost da su to ustvari zasebni karcinomi.[306, 307] U svojoj meta analizi Roti i sar. nalaze da se multicentričnost kreće od 7,1 % do 56,8% slučajeva, dok se bilateralnost kreće od 2,9% do 48%.[9]



Slika 9. Multicentrični PTMC, folikularne i papilarne varijante (H&E, 40x)

PTMC mogu pokazivati znake intratiroidnog i ekstratiroidnog širenja. Intratiroidno širenje se označava kao interglandularna diseminacija koja može biti prisutna u okviru istog lobusa ili ako je prisutna u oba lobusa onda se označava kao obostrana interglandularna diseminacija. Interglandularna diseminacija je prikazana na slici 10.

Ekstratiroidno širenje i vaskularna invazija povećavaju mogućnost za lokoregioanlne i/ili udaljene metastaze. Ekstratiroidno širenje se opisuje u 15-21% slučajeva, dok je vaskularna invazija znatno ređa i javlja u do 3,5% slučajeva.[3, 308]



Slika 10. Interglandularna diseminacija PTMC (H&E, 40x)

Lokoregionalne metastaze prvenstveno utiču kao prognostički faktor na pojavu recidiva bolesti, dok udaljene metastaze praktično imaju najveći uticaj na preživljavanje. Udaljene metastaze u pacijenata sa PTMC se vrlo retko opisuju. U meta analizi Roti i sar. sa 9313 pacijenata sa PTMC, samo je u 35 (0,37%) pacijenata opisana udaljena metastaza.[9]

Faktori rizika koji se dovode u vezu sa udaljenim metastazama kod pacijenata sa PTMC su prisutvo lokoregionalne metastaze, veličina tumora, stariji uzrast i folikularna varijanta papilarnog mikrokarcinoma.[3, 5, 88, 218, 309, 310]

Prognoza hirurški lečenih pacijenata sa PTMC je dobra prema studijama sa najdužim ukupnim praćenjem. Učestalost pojave recidiva kod ovih pacijenata se kreće od 2,4% do 8%, dok se mortalitet kreće od 0,20% do 0,34%. Najvažniji faktori rizika za pojavu recidiva su prisustvo multifokalnosti i lokoregionalnih metastaza, dok na mortalitet najviše utiče prisutvo udaljenih metastaza. Histopatološki tip PTMC značajno utiče i na pojavu recidiva i na mortalitet, ali se takvi agresivniji tipovi PTMC javljaju mnogo ređe (2%).[5, 9, 308]

1.6 Mikrokarcinom ili benigno oboljenje štitaste žlezde

Postavljanje sumnje na mikrokarcinom

Glavne indikacije za operativno lečenje štitaste žlezde su poremećaj funkcije rada štitaste žlezde, kompresivne tegobe (u smislu otežanog gutanja ili disanja), kao i sumnja na maligni tumor. I dok se za ove prve dve kliničke manifestacije može uspešno postaviti preoperativna dijagnoza dostupnim dijagnostičkim procedurama, preoperativno postavljanje sumnje na maligni tumor i dalje nije moguće u svim slučajevima. Takođe i intraoperativno postavljanje sumnje na maligni tumor nije uvek moguće, jer se korisnost *ex tempore* biopsije u poslednje vreme osporava, i u najvećem broju slučajeva smatra nepotrebna.[311]

Zahvaljujući uvođenju u svakodnevnu kliničku praksu preoperativno određivanje tumorskog markera kalcitonina, dijagnoza medularnog karcinoma se blagovremeno uspešno postavlja, te nije moguće histopatološko „iznenađenje“ kad je medularni karcinom u pitanju.[312]

Promene u štitastoj žlezdi se otkrivaju kliničkim pregledom u 4-7% slučajeva, dok je ehotomografskim pregledom taj procenat mnogo veći, i to u 20-76% slučajeva.[313, 314] Od tako velikog broja pacijenata sa promenama u štitastoj žlezdi treba izdvojiti one kod kojih je potrebno hirurško lečenje, i to je problem sa kojim se susrećemo u svakodnevnom kliničkom radu.

Zlatni standard za postavljanje sumnje na maligne tumore štitaste žlezde predstavlja aspiraciona biopsija tankom iglom i citološki pregled; iako se u 10% do 25% slučajeva ovom metodom ne može isključiti malignitet.[315] Preoperativno je naročito teško posumnjati na mikrokarcinom štitaste žlezde te su potrebni dopunski kriterijumi.

Prognoza i način lečenja incidentalnih mikrokarcinoma

Mikrokarcinomi štitaste žlezde se, osim po učestalosti, razlikuju od klinički evidentnih karcinoma, i po prognozi i načinu lečenja što daje klinički značaj ispitivanju ovih karcinoma.

Posebno bi bilo korisno ako bi prepoznali na vreme mikrokarcinom štitaste žlezde koji bi mogao da ima agresivan tok i koji bi zahtevao agresivniji terapijski pristup kako bi se smanjila mogućnost nepovoljnog ishoda lečenja.[316] Zbog toga je i ispitivanje ovih tumora bio predmet nekolicine studija poslednjih godina koje su usmerene na učestalost i faktore rizika za pojavu incidentalno otkrivenih mikrokarcinoma štitaste žlezde.

Specifičan faktor rizika za incidentalno otkrivene mikrokarcinome štitaste žlezde je osnovna benigna bolest zbog koje je pacijent operisan.

Prema našoj pilot studiji, učestalost incidentalnih mikrokarcinoma štitaste žlezde iznosi od 5 do 13% kod pacijenta operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde, a najveća je kod pacijenata operisanih zbog polinodozne eutiroidne strume.[72]

Doprinos predložene disertacije ogledao bi se u definisanju parametra koji bi predstavljali faktore rizika za incidentalno otkriven mikrokarcinom štitaste žlezde. Ovakva studija bi mogla i da pokrene dalja istraživanja u tom pravcu. Prepoznavanje potencijalnih faktora rizika za pojavu mikrokarcinoma štitaste žlezde ima dvostruki značaj. Sa jedne strane bi omogućilo sprovođenje preventivnih mera za njihov nastanak, a sa druge strane bi omogućilo i praktičnu kliničku primenu.

Naime, veliki je broj pacijenta koji imaju benigna oboljenja štitaste žlezde, ali, nasuprot tome, mnogo je manji broj onih kojima je zaista i neophodno operativo lečenje. Ovi faktori rizika bi mogli da nam, ne samo pomognu u selekciji pacijenta za operativno lečenje, već i u odabiru tipa operacije koji bi se učinio kod njih.

Ukoliko bi se za svakog pacijenta preoperativno moglo odrediti najoptimalnija hirurška procedura, uz već postojeće kliničke kriterijume, multidisciplinarnim individualno prilagođenim pristupom pospešilo bi se optimalno lečenje pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde, što bi kao krajnji ishod trebalo da smanji učestalost komplikacija i visoke troškove lečenja koje prate pacijente sa ovakvim komplikacijama, a svakako bi doprineli poboljšanju kvaliteta života operisanih pacijenata.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi koje su osnovne histopatološke karakteristike PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde.
- Utvrditi koje demografske, kliničke i histopatološke karakteristike utiču na proširenost PTMC (interglandularnu diseminaciju i multicentričnost) kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde.
- Utvrditi učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde.
- Utvrditi da li učestalost PTMC, kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde, zavisi od osnovnih demografskih karakteristika.
- Utvrditi da li učestalost PTMC, kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde, zavisi od tipa benignog oboljenja štitaste žlezde zbog koga su operisani.
- Utvrditi da li učestalost PTMC, kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde, zavisi od tipa operacije (opsežnosti operacije).
- Utvrditi da li pojedini faktori (pol, uzrast, tip operacije, obeležja štitaste žlezde, obeležja benignog oboljenja, vrednosti laboratorisjkih nalaza, život na endemskom području, lična i porodična opterećenost za maligne bolesti, izloženost onkogenim faktorima, podaci o drugim bolestima i terapiji drugih bolesti, obeležja karakteristična za ženski pol i druga obeležja) utiču na pojavu PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde.
- Utvrditi koji su nezavisni faktori rizika za pojavu PTMC kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde.
- Utvrditi koji su nezavisni faktori rizika za pojavu PTMC, kod pacijenata sa pojedinim benignim bolestima štitaste žlezde (polinodozna struma, Hašimoto tireoiditis, benigni tumor štitaste žlezde, Graves-ova bolest, polinodozna toksična struma i toksični adenom).

3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

Tip studije

Ovo istraživanje predstavlja epidemiološku opservacionu analitičku studiju koja je započeta 2013. godine, a prvi rezultati ove studije su objavljeni 2015. godine. Ova studija je sprovedena na specifičnoj populaciji koju čine svi pacijenti (2466 pacijenata) operisani zbog benignog oboljenja štitaste žlezde kod kojih je na definitivnom patohistološkom nalazu utvrđeno samo benigno oboljenje štitaste žlezde (2063) ili benigno oboljenje štitaste žlezde i PTMC (403 pacijenata), operisanih u periodu od 01. maja 2008. godine do 01. maja 2013. godine, u Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije, u Beogradu. U okviru ovog istraživanja sprovedene su dve vrste studija i to retrospektivna kohortna studija i anamnestička studija slučajeva i kontrola. Ukupno je statistički analizirano devet različitih grupa ispitanika.

U okviru retrospektivne kohortne studije, sprovedene na 2466 pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde određena je učestalost PTMC kod pacijenata i ispitani su potencijalni faktori rizika (pol, uzrast, tip benignog oboljenja i tip operacije) za pojavu PTMC kod pacijenata sa benignim tumorima štitaste žlezde.

Za 403 pacijenata pacijenata operisanih zbog benigne bolesti štitaste žlezde kojima je na definitivnom patohistološkom nalazu potvrđen PTMC ispitane su sledeće karakteristike PTMC: veličina tumora, histološki tip, prisustvo interglandularne ili obostrane diseminacije tumora, multicentričnost tumora, bilateralnost tumora i karakteristike tumora zahvaćenog lobusa štitaste žlezde.

Potom je sprovedena anamnestička studija – studija slučajeva i kontrola (*case-control study*) za svako pojedinačno benigno oboljenje ponaosob kao i za objedinjenu grupu svih ispitanika koji su sačinjavali studiju slučaj-kontrola kako bi se analizirale epidemiološke i kliničke karakteristike pacijenata i utvrdili specifični faktori rizika za pojavu PTMC kod svakog benignog oboljenja ponaosob.

Dijagnostičke procedure, terapijski pristup i postterapijsko praćenje obavljeni su prema kriterijumima Centra za endokrinu hirurgiju koji se baziraju na kriterijumima i vodićima Američke Tiroidne Asocijacije (ATA).[21] Podaci o toku bolesti i lečenju svih bolesnika u periodu posmatranja se nalaze u istoriji bolesti pacijenata.

Standardna preoperativna dijagnostika podrazumeva anamnezu, klinički pregled i kompletnu krvnu sliku i biohemijske analize krvi, uključujući nalaz kalcijuma i fosfata. Pacijenti na prijemu moraju da prilože ultrazvuk vrata, RTG snimak pluća, nalaz kardiologa i EKG, radiografiju pluća i traheje u dva pravca, u slučaju komorbiditeta i odgovarajuće specijalističke nalaze, nalaz ORL spcijaliste, laboratorijske analize hormona, antitela i kalcitonina, i u odgovarajućim slučajevima nalaz scintigrafije i nalaz FNAB. Nalazi koji su neodgovarajući ili nepostojeći se u toku hospitalizacije obezbeđuju iz specijalističkih službа Kliničkog Centra Srbije.

Indikacije za operativno lečenje su jasne i u skladu sa ATA vodičima za lečenje benignih bolesti štitaste žlezde kao i sa standardnom kliničkom praksom koja se sprovodi kod nas. Najčešće indikacije, kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde, za operativno lečenje u našoj studiji su bile: hipertiroidizam, solitarni nodus i kompresivne tegobe (disfagija, dispneja i promuklost).

Definitivni patohistološki pregled naših preparata obavljaju iskusni endokrini patolozi od kojih pojedini imaju više decenijsko iskustvo. Koristi se standardni patohistološki protokol koji podrazumeva preseke na 2-3 mm i HE bojenje. Imunohistohemija se koristi u odabranim slučajevima i podrazumeva CK-19, CD56, a kod diferencijalne dijagnostike mikromedularnog karcinoma i calcitonin, synaptophysin i chromogranin A.[16, 287, 317] U slučaju nejasne dijagnoze, odluka o definitivnom patohistološkom nalazu se donosi na osnovu konzsensusa dva patologa.

Izbor ispitanika

Svi pacijenti uključeni u studiju su operisani u Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije, u Beogradu, u periodu od 01. maja 2008. godine do 01. maja 2013. godine. Svi pacijenti pre operativnog lečenja u Centru za endokrinu hirurgiju potpisuju opštu saglasnost za lečenje u skladu sa zakonskim regulativama i posebnu saglasnost o mogućim komplikacijama operacije. Posebna dozvola od pacijenata za korišćenje njihovih anonimnih podataka iz istorije bolesti nije neophodna, prema zakonskoj regulativi, obzirom da se radi o retrospektivnoj studiji. Studija je dobila odobrenje etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Prikupljeni su anonimni podaci iz istorija bolesti svih pacijenata koji su u ovom petogodišnjem periodu lečeni u Centru za endokrinu hirurgiju. Podaci su prikupljeni putem elektronske ekstrakcije svih podataka iz elektronske baze podataka Centra za endokrinu hirurgiju. Ova jedinstvena baza je napravljena isključivo za potrebe Centra za endokrinu hirurgiju a radi sakupljanja podataka o pacijentima koji se hirurški leče zbog endokrinog poremećaja štitaste žlezde, paraštitaste žlezde, nadbubrežne žlezde i endokrinog pankreasa. Baza je 2008. godine osvojila prvu nagradu firme „Microsoft“ za istočnu Evropu u domenu usko specijalizovanih baza.

U posmatranom periodu u navedenoj bazi je bilo 3687 pacijenata operisanih zbog štitaste žlezde. Iz studije je isključeno 913 pacijenata koji su operisani zbog karcinoma štitaste žlezde ili metastaze drugog karcinoma u štitastu žlezdu. U okviru ovih 913 pacijenta su isključeni i pacijenti sa PTMC koji su imali preoperativnu sumnju na mikrokarcinom zbog regionalnih i/ili udaljenih metastaza, kao i pacijenti kojima je postavljena sumnja na mikrokarcinom preoperativno citološkom analizom tj. FNAB-om. U studiju nisu uključeni ni oni pacijenti kod kojih je na definitivnom patohistološkom nalazu slučajno otkriven bilo koji karcinom štitaste žlezde veličine preko 1 cm. Od ostalih 2774 pacijenata, iz studije je isključeno još 308 pacijenata koji nisu operisani isključivo zbog benignih oboljenja štitaste žlezde koji su bili predmet naše studije (pacijenti sa oboljenjem paraštitastih žlezdi, pacijenti sa medijalnom cistom vrata i drugo).

Tako je dobijeno 2466 pacijenata koji su operisani samo zbog benignih oboljenja štitaste žlezde koja su bila predmet naše studije (pacijenti sa polinodoznom strumom, Hašimoto tireoiditisom, Graves-ovom bolešću, toksičnom polinodoznom strumom, toksičnim adenomom i benignim tumorom štitaste žlezde). Od ovih 2466 pacijenata, 403 pacijenta je imalo PTMC slučajno otkriven na definitivnom patohoistološkom pregledu.

Za potrebe anamnestičke studije formirana je grupa obolelih i kontrolna grupa. Grupu obolelih činila su 403 pacijenta sa benignom bolešću štitaste žlezde kojima je na definitivnom patohistološkom pregledu otkriven PTMC. Oboleli i kontrole su mečovani u odnosu na tip benignog oboljenja štitaste žlezde koje je bilo indikacija za operativno lečenje (polinodozna struma, Hašimoto tireoiditis, benigni tumor štitaste žlezde, Graves-ova bolest, Plummer-ova bolest i toksični adenom). Kontrolnu grupu činilo je 806 pacijenta kod kojih je postojalo benigno oboljenje štitaste žlezde bez PTMC (2063). Oni su izabrani metodom slučajnog izbora. To znači da npr. osoba koja je operisana zbog

polinodozne strume i kod koje je dijagnostikovan PTMC svrstana je u grupu obolelih, a dve osobe bez PTMC ali sa polinodoznom strumom uključene su u kontrolnu grupu. Svake dve kontrole za obolelog birane su tako što je prva kontrola bila osoba operisana neposredno pre obolelog, a druga kontrola osoba operisana neposredno posle obolelog.

Tako je dobijeno šest grupa obolelih-kontrola koje su se odnosile na pojedine benigne bolesti štitaste žlezde: 1. bolesnici sa polinodoznom strumom i PTMC (121), i kontrole sa polinodoznom strumom ali bez PTMC (242); 2. bolesnici sa Hašimoto tireoiditisom i PTMC (44), i kontrole sa Hašimoto tireoiditis ali bez PTMC (88); 3. bolesnici sa benignim tumorom štitaste žlezde i PTMC (126), i kontrole sa benignim tumorom ali bez PTMC (252); 4. bolesnici sa Graves-ovom bolešću i PTMC (65), i kontrole sa Gravesovom bolešću ali bez PTMC (130); 5. bolesnici sa Plummerovom bolešću i PTMC (38), i kontrole sa Plummerovom bolešću ali bez PTMC (76); i 6. bolesnici sa toksičnim adenomom i PTMC (9), i kontrole sa toksičnim adenomom ali bez PTMC (18).

Takođe je sprovedena i sedma anamnestička studija gde su grupu obolelih činile sve osobe sa PTMC bez obzira na benigno oboljenje štitaste žlezde (403), a kontrolnu grupu osobe bez PTMC sa benignim oboljenjem štitaste žledze (806), čineći ukupno 1206 ispitanika.

Od svih pacijenata prikupljeni su dodatni podaci koji bi mogli biti potencijalni faktori rizika. Odabir drugih potencijalnih faktora rizika je izvršen na osnovu teorijskih i objavljenih podataka o faktorima rizika za druge karcinome štitaste žlezde, kao i na osnovu poznatih faktora rizika za karcinome drugih lokalizacija. Ovi podaci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije i dostupne baze pacijenata Centra za endokrinu hirurgiju.

Nedostajući podaci su se prikupili i intervjuom direktno od pacijenata uz njihovu prethodnu saglasnost. Interjvu za sve pacijente je obavio sam istraživač.

Izbor obeležja posmatranja

Kako bi se utvrdile histopatološke karakteristike PTMC-a kod pacijenata operisanih zbog benigne bolesti štitaste žlezde, sledeća obeležja su prikupljena iz definitivnog patohistološkog nalaza za svakog operisanog pacijenta:

1. Histopatološka obeležja PTMC-a.
    - Veličina (1-10 mm, dve grupe ≤5 mm i 6-10 mm)
    - Histološki tip (folikularni, papilarni, oksifilni i solidni)
    - Interglandularna diseminacija
    - Obostrana diseminacija
    - Multicentričnost
    - Bilateralnost
    - Zahvaćeni lobus štitaste žlezde

Za potrebe observacione analitičke retrospektivne kohortne studije korišćena su samo sledeća četiri obeležja posmatranja za 2466 pacijenata od kojih je 403 imalo PTMC.

2. Pol
    - Muški
    - Ženski

3. Uzrast
    - Korišćeni su desetogodišnji intervali (ukupno sedam grupa), s tim što su zbog male učestalosti pacijenata u najmlađoj i najstarijoj kategoriji formirane i dve posebne grupe: mlađi od 20 godina (<20) i stariji od 70 godina (70+)
    - <20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 70+

4. Tip benignog oboljenja zbog koga su operisani pacijenti
    - Polinodozna struma
    - Hašimoto tireoiditis
    - Graves-ova bolest
    - Plummer-ova bolest (polinodozna toksična struma)
    - Toksični adenom (solitarni hiperfunkcioni tiroidni nodus)
    - Benigni tumori štitaste žlezde koja je uključivala koloidni adenom, folikularni adenom, Hurthle-cell adenom i tiroidnu cistu. Obzirom da nije primećena

statistička značajnost u grupi benignih tumora u odnosu na PTMC formirana je samo jedna grupa – benigni tumori.

5. Opsežnost hirurške operacije
   - TT grupa (pacijenti kod kojih je načinjena totalna tiroidektomija ili „near“-totalis tireoidektomija)
   - HT grupa (pacijenti kod kojih je načinjena manje opsežna operacija od TT grupe a to su obostrana subtotalna lobekotmija, Dunhill-ova procedura (jednostrana totalna lobektomija i kontralateralna subtotalna lobektomija ili parcijalna resekcija lobusa), jednostrana totalna lobektomija, jednostrana „near“ totalis lobektomija, jednostrana parcijalna resekcija lobusa)

U anamestičkoj studiji su korišćena osim navedenih, i sledećih 11 grupa obeležja posmatranja za 1209 pacijenata od kojih je 403 imalo PTMC.

6. Obeležja štitaste žlezde
   - Težina štitaste žlezde
   - Retrosternalna propagacija štitaste žlezde
   - Recidivantna struma

7. Osim pomenutih obeležja tipa benignog oboljenja (tačka 4) i sledeća kombinovana obeležja su korišćena u objedinjenoj grupi ispitanika
   - Prisustvo hipertireoze (Graves, Plummer, toksični adenom)
   - Prisustvo autoimunog oboljenja (Graves, Hashimoto)

8. Druga obeležja benignog oboljenja
   - Dužina trajanja bolesti
   - Preoperativna primena radioaktivnog joda zbog hipertireoze

9. Laboratorijski nalazi
   - Tireo stimulirajući hormon (TSH)
   - Antitela na TSH receptore (TrAb)

- Tireoglobulin (Tg)
- Antitela na tireoglobulin (At-Tg)
- Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

10. Život na endemskom području
    - Prebivalište u endemskom području (sadašnje)
    - Prebivalište u endemskom području (u detinjstvu)
    - Dužina života u endemskom području u detinjstvu

11. Pozitivna lična i porodična anamneza za maligne bolesti
    - U ličnoj anamnezi malignitet druge lokalizacije
    - Tip maligniteta druge lokalizacije
    - U porodičnoj anamnezi malignitet štitaste žlezde
    - U porodičnoj anamnezi član porodice sa malignitetom štitaste žlezde

12. Izloženost onkogenim faktorima
    - Izloženost jonizujućem zračenju (profesionalno ili terapijsko)
    - Profesionalna izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

13. Podaci o drugim bolestima i terapiji drugih lečenih bolesti
    - Povišen krvni pritisak (HTA)
    - Dijabetes tip 2 (DM 2)
    - Tip leka koji se koristi za lečenje dijabetesa
    - Grupa leka koji se koristi za lečenje dijabetesa
    - Anemija koja je lečena
    - Primena hemioterapije

14. Druga obeležja
    - Pušački status
    - Krvna grupa ABO
    - Rh faktor

- Težina, visina i BMI

15. Obeležja karakteristična za ženski pol
    - Podatak o trudnoći
    - Podatak o broju trudnoća
    - Podatak o broju živorođene dece
    - Podatak o menarhi
    - Podatak o urednosti menstrualnog ciklusa
    - Podatak o korišćenju oralnih kontraceptivnih sredstva i dužini korišćenja

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi podataka, za deskripciju numeričkih obeležja, korišćene su standardne deskriptivne statističke metode grupisanje, grafičko prikazivanje, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost i relativni brojevi).

Za testiranje raspodele podataka korišćen je Kolmogorov-Smirnov test za uzorke preko 50 ispitanika. Za obeležja posmatranja koja su prema rezultatitma Kolmogorov-Smirnov-og testa ($p<0,05$) pokazala da nemaju normalnu raspodelu korišćena je medijana kao mera centralne tendencije. Za obeležja posmatranja koju su imala normalnu raspodelu korišćena je aritmetička sredina.

Od metoda analitičke statistike u radu smo koristili, za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja Fišer-ov t test sa dvosmernom vrednošću; dok se za poređenje razlike učestalosti neparametarskih obeležja koristio hi-kvadrat test koristeći unakrsni odnos (OR), 95% interval poverenja (95% CI) i p vrednost (statistička značajnost). Za ispitivanje povezanosti (jačine i smera korelacije) neparametarskih podataka korišćen je i Spirmanov koeficijent korelacije rangova (ρ).

Faktore rizika za PTMC odredili smo pomoću univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize. Sve varijable koje su prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (ULRA) statistički značajno povezane sa pojavom PTMC kod pacijenata operisanih zbog nekog benignog oboljenja štitaste žlezde (na nivou statističke značajnosti $p<0,10$) ušle su u model multivarijantne logističke regresione analize

(MLRA) u cilju eliminisanja konfaunding efekta i utvrđivanja nezavisnih faktora rizika za njihovu pojavu.

U prvoj studiji smo koristili tri različita modela MLRA. Prvi model je testirao sve varijable u odnosu na PTMC, a drugi model sve varijable (i PTMC) u odnosu na opsežnost operacije. Treći model je pojedinačno testirao povezanost tipa benignog oboljenja sa PTMC, ali uz korigovanje za pol, uzrast i opsežnost operacije. U prvoj studiji nije bilo nedostajućih podataka tako da je kompletnost podataka za obeležja posmatranja iznosila 100%.

U ostalim studijama je bilo nedostajućih podatka. Iz tog razloga je za svaku grupu ponaosob, gde je bilo adekvatno, učinjeno više MLRA u odnosu na procenat kompletnosti podataka za obeležja posmatranja.

Korišćen je statistički paket SPSS verzija 16.0.2 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) za statističku obradu podataka iz ove studije. Sve statističke analize je sproveo sam istraživač.

Analizirane su sva obeležja posmatranja navedena u poglavlju 9.3. „Izbor obeležja posmatranja“. Sva obeležja posmatranja analizirana su po grupama prvo hi kvadrat testom (ili Fišer-ovim t testom gde je bilo odgovarajuće) kako bi se utvrdila razlika u učestalosti PTMC između grupe obolelih i grupe kontrola. Potom je učinjena ULRA za sva obeležja posmatranja po grupama. Varijable koje su pokazale značajnost na nivou $p<0.10$ su uvršćena u model MLRA. Varijable specifične prema nekim karakteristikama populacije kao što su pol, ili varijable koje nisu bile zastupljene u svim grupama su samo analizirane do nivoa Hi-kvadrat testa i ULRA; te nisu dalje analizirane putem MLRA. Takođe, pojedine varijable koje su bile značajne u URLA, ali su imali veliki procenat nekompletnosti podataka (<80%) su izuzete iz finalne MLRA. Varijabla „retrosternalna propagacija“, kada je bila značajna prema ULRA, je izuzeta iz finalnih MLRA zbog nemogućstva teoretskog tumačenja date varijable i već postojeće korelacije sa težinom štitaste žlezde.

4. REZULTATI

4.1 Karakteristike osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde (retrospektivna kohortna studija)

U ovu retrospektivnu kohortnu studiju je bilo uključeno 2466 uzastopnih pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, od kojih je 403 imalo histopatološki potvrđen PTMC. Na sledećim tabelama i grafikonima prikazane su demografske karakteristike osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde, kao i tip benignog oboljenja štitaste žlezde zbog kojeg su ispitanici operisani i tip operacije.

Pol

Na tabeli 14 je prikazana distribucija osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde u odnosu na pol. U studiji je odnos muškaraca prema ženama iznosio 1:6,3.

Tabela 14. Distribucija osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde u odnosu na pol

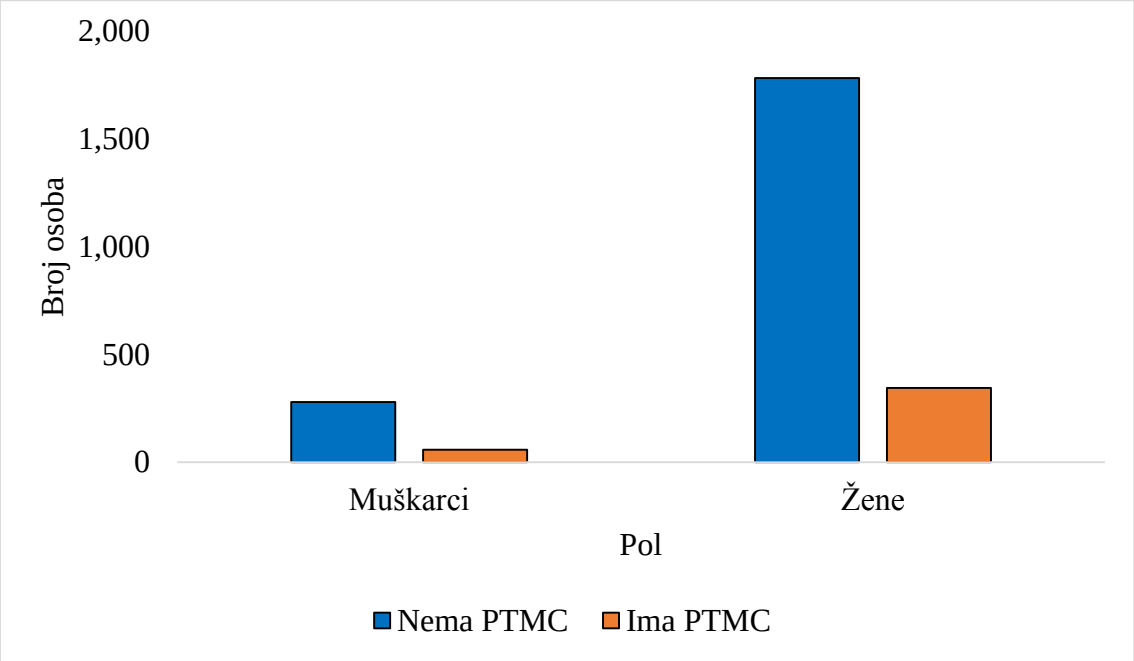
Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	338	13,7	1:6,3
Žene	2128	86,3	
Ukupno	2466	100	

Učestalost PTMC među osobama sa benignim oboljenjem štitaste žlezde

Na tabeli 15 i grafikonu 1 je prikazana učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u odnosu na pol. Učestalost PTMC za oba pola zajedno je bila 16,3%. U grupi pacijenata sa PTMC odnos muškaraca prema ženama je bio 1:5,95. Učestalost PTMC je bila veća kod muškaraca (17,2%), nego kod žena (16,2%), ali razlika nije bila značajna.

Tabela 15. Učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u odnosu na pol

Pol	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	58	17,2	280	82,8	338	100
Žene	345	16,2	1783	83,8	2128	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=0,19	p>0,05		OR=0,93		95% CI 0,69-1,27	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					



Grafikon 1. Učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde prema polu

Uzrast

Na tabeli 16 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost za uzrast osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde. Najmlađi ispitanik je imao 14 godina, dok je najstariji imao

85 godina. Prosečna godina starosti ispitanika je bila 52 godine, dok je medijana bila 54 godine. Prema Kolmogorov-Smirnov-om (K-S) testu nije nađena normalna raspodela podataka ($p<0,001$).

Tabela 16. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost za uzrast osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
51,75	13,82	54	42-62	14	85	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Na tabeli 17 je prikazana starosna struktura osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde. Najveći broj ispitanika je bio u starosnoj grupi 51-60 godina gde je bilo 27,7% ispitanika; dok je najmanje ispitanika bilo u starosnoj grupi ispitanika starijih od 80 godina gde je bilo samo 0,3% ispitanika.

Tabela 17. Distribucija ispitanika sa benignim oboljenjem štitaste žlezde prema starosnim grupama

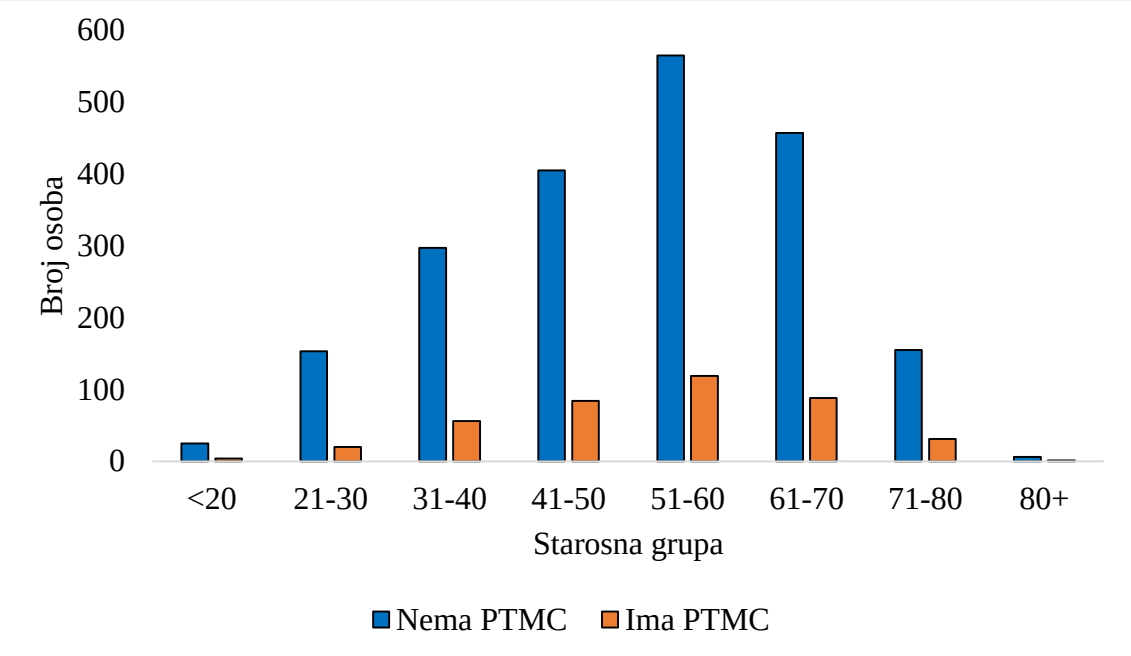
	<20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	80+	Ukupno
n	29	173	353	489	684	545	186	7	2466
%	1,2	7,0	14,3	19,8	27,7	22,1	7,5	0,3	100

Na tabeli 18 i grafikonu 2 je prikazana distribucija ispitanika sa PTMC prema starosnim grupama. Najveća učestalost PTMC je primećena u starosnoj grupi 41-50 i 51-60 godina. Skoro 51% (203/403) svih ispitanika sa PTMC je bilo u ove dve starosne grupe. Ipak, učestalost PTMC nije bila statistički značajno povezana sa starosnom grupom.

Najmlađi ispitanik sa PTMC je imao 15 godina, dok je najstariji imao 81 godinu. Prosečna godina starosti ispitanika sa PTMC je bila približno 52 godine, dok je po medijani bila 54 godine.

Tabela 18. Učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u odnosu na starosnu grupu

Starosne grupe	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	4	13,8	25	86,2	29	100
21-30	20	11,6	153	88,4	173	100
31-40	56	15,9	297	84,1	353	100
41-50	84	17,2	405	82,8	489	100
51-60	119	17,4	565	82,6	684	100
61-70	88	16,1	457	83,9	545	100
71-80	31	16,7	155	83,3	186	100
80+	1	14,3	6	85,7	7	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=3,95	p>0,05					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					



Grafikon 2. Učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde prema starosnim grupama

Obzirom da je starost pacijenta neobično važan prognostički faktor kod pacijenata sa WDTC načinjena je i podela prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC na dve starosne grupe, na one ispitanike koji imaju 45 godina i manje i one starije od 45 godina. Korišćenje teoretske vrednosti (45 godina) umesto medijane (54) kao mere centralne tendencije nije uticalo na rezultate analize te je prikazana samo rapodela prema vrednosti od 45 godina. Na tabeli 19 je prikazana učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde prema starosti pacijenta koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde prema ovakvoj starosnoj podeli takođe nije bila statistički značajna.

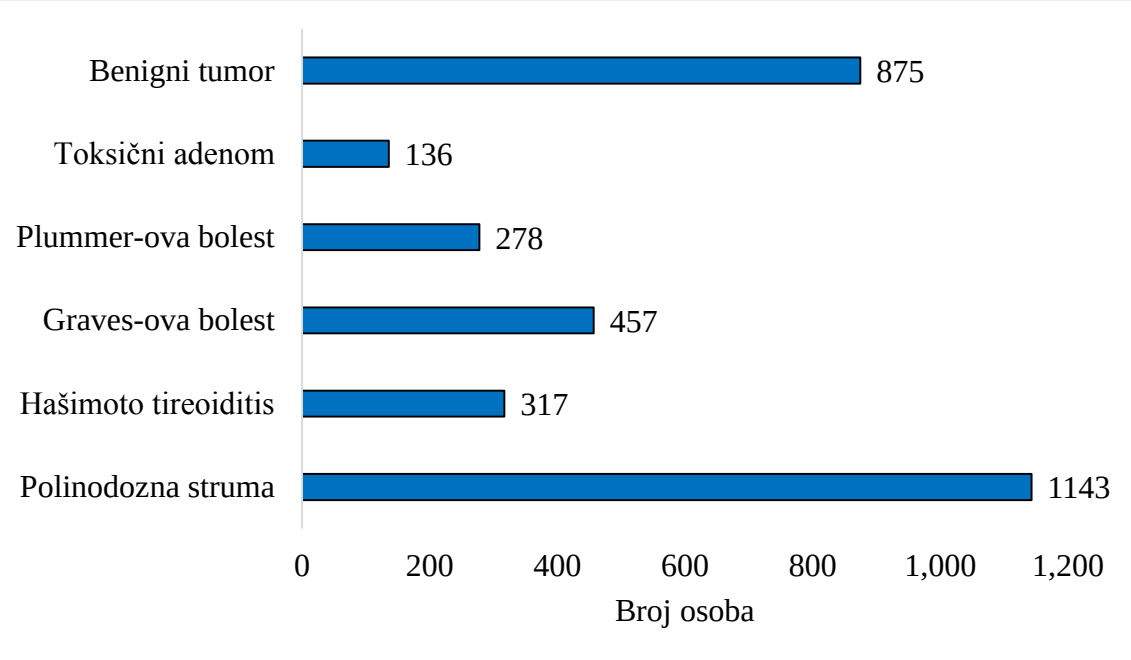
Tabela 19. Učestalost PTMC među osobama operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde prema starosti pacijenta koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC

Starosne grupe prema TNM	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	122	15,4	671	84,6	793	100
>45 godina	281	16,8	1392	83,2	1673	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=0,78	p>0,05		OR= 1,11		95% CI 0,88-1,40	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Tip benignog oboljenja štitaste žlezde

Ispitanici sa benignim oboljenjem štitaste žlezde su podeljeni u šest grupa u odnosu na tip oboljenja zbog kojeg su se operisali. Obzirom da nismo našli statističku značajnost za učestalost PTMC kod pacijenata sa koloidnim adenom, folikularnim adenomom, Hurthle-cell adenomom i solitarnom cistom štitaste žlezde statistički je obrađena i prikazana cela grupa kao pacijenti sa benignim tumorom štitaste žlezde. Na grafikonu 3 je prikazana distribucija osoba operisanih usled benignog oboljenja štitaste žlezde prema vrsti oboljenja zbog kojeg su operisani. Skoro 50% ispitanika je bilo u grupi

pacijenata sa polinodoznom strumom. Najmanje je ispitanika bilo u grupi pacijenata sa toksičnim adenomom i to 5,5%.



Grafikon 3. Distribucija osoba operisanih usled benignog oboljenja štitaste žlezde prema vrsti oboljenja zbog kojeg su operisani

Na tabeli 20 je prikazana učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog polinodozne strume. Učestalost PTMC kod ispitanika sa polinodoznom strumom je 16,4%. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti PTMC između ispitanika operisanih zbog polinodozne strume i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde.

Tabela 20. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog polinodozne strume

Polinodozna struma	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	215	16,3	1108	83,7	1323	100
Da	188	16,4	955	83,6	1143	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=0,02	p>0,05		OR= 1,02		95% CI 0,82-1,26	

Na tabeli 21 je prikazana učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Učestalost PTMC kod ispitanika sa Hašimoto tireoiditisom je 22,7%. Prema hi kvadrat testu postoji statistički značajna razlika u učestalosti PTMC između ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde. (χ^2=10,80, p=0,001, OR 1,61, 95% CI 1,21-2,15).

Tabela 21. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Hašimoto tireoiditis	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	331	15,4	1818	84,6	2149	100
Da	72	22,7	245	77,3	317	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=10,80	**p<0,05**		OR= 1,61		95% CI 1,21-2,15	

Na tabeli 22 je prikazana učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog M. Graves-a. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog M. Graves-a je 14,2%. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti PTMC između ispitanika operisanih zbog M. Graves-a i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde.

Tabela 22. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog M. Graves-a.

M. Graves	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	338	16,8	1671	83,2	2009	100
Da	65	14,2	392	85,8	457	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=1,84	p>0,05		OR= 0,82		95% CI 0,62-1,09	

Na tabeli 23 je prikazana učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog M. Plummer-a. Učestalost PTMC kod ispitanika sa Plummer-ovom bolešću je 13,7%. Nije

bilo statistički značajne razlike u učestalosti PTMC između ispitanika operisanih zbog M. Plummer-a i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde

Tabela 23. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog M. Plummer-a.

M. Plummer	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	365	16,7	1823	83,3	2188	100
Da	38	13,7	240	86,3	278	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=1,64	p>0,05		OR= 0,79		95% CI 0,55-1,13	

Na tabeli 24 je prikazana učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog toksičnog adenoma. Učestalost PTMC kod ispitanika sa toksičnim adenomom je 6,6%. Prema hi kvadrat testu postoji statistički značajna razlika u učestalosti PTMC između ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma štitaste žlezde i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde (χ^2=9,96, p=0,001, OR 0,35, 95% CI 0,18-0,69).

Tabela 24. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma.

Toksični adenom	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	394	16,9	1936	83,1	2330	100
Da	9	6,6	127	93,4	136	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=9,96	**p<0,05**		OR= 0,35		95% CI 0,18-0,69	

Na tabeli 25 je prikazana učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Učestalost PTMC kod ispitanika sa benignim tumorom je 16,2%. Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti PTMC između ispitanika operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde.

Tabela 25. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Benigni tumor	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	261	16,4	1330	83,6	1591	100
Da	142	16,2	733	83,8	875	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=0,01	p>0,05		OR= 0,99		95% CI 0,79-1,23	

Opsežnost operacije (tip operacije)

Ispitanici su podeljeni u dve grupe u odnosu na tip izvedene operacije. U TT grupi su bili pacijenti kod kojih je načinjena totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, a u HT grupi su bili svi pacijenti kod kojih je načinjena manje opsežna operacija (obostrana subtotalna lobekotmija, Dunhill-ova procedura (jednostrana totalna lobektomija i kontralateralna subtotalna lobektomija ili parcijalna resekcija lobusa), jednostrana totalna lobektomija, jednostrana „near" totalis lobektomija, jednostrana parcijalna resekcija lobusa). Distribucija pacijenata prema tipu operacije koja je učinjena je prikazana u tabeli 26. U odnosu na ispitanike kod kojih je izveden HT tip operacije, više nego duplo je bilo ispitanika kod kojih je izveden TT tip operacije (1:2,2). Kod 69,1% ispitanika je učinjen TT tip oepracije.

Tabela 26. Distribucija ispitanika operisanih usled benignog oboljenja štitaste žlezde prema tipu izvedene operacije

Tip operacije	n	%	Odnos HT:TT
HT	762	30,9	1:2,2
TT	1704	69,1	
Ukupno	2466	100	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT			

Na tabeli 27 je prikazana učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog polinodozne strume. Kod skoro 69% ispitanika sa polinodoznom strumom je učinjena TT operacija. Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije između ispitanika operisanih zbog polinodozne strume štitaste žlezde i ispitanika operisanih zbog drugog benignog oboljenja štitaste žlezde (χ^2=0,02, p=0,874, OR 0,99, 95% CI 0,83-1,17).

Tabela 27. Učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog polinodozne strume

Polinodozna struma	HT		TT		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	407	30,8	916	69,2	1323	100
Da	355	31,1	788	68,9	1143	100
Ukupno	762	30,9	1704	69,1	2466	100
χ^2=0,02	p>0,05		OR 0,99		95% CI 0,83-1,17	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Na tabeli 28 je prikazana učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Kod 74% ispitanika sa Hašimoto tireoiditisom je učinjena TT operacija. Prema hi kvadrat testu, postoji statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije kod ispitanika sa Hašimoto tireoiditisom u odnosu na ispitanike sa drugim benignim oboljenjem (χ^2=4,32, p=0,038, OR 1,33, 95% CI 1,02-1,73).

Tabela 28. Učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Hašimoto tireoiditis	HT		TT		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	680	31,6	1469	68,4	2149	100
Da	82	25,9	235	74,1	317	100
Ukupno	762	30,9	1704	69,1	2466	100
χ^2=4,32	**p<0,05**		OR 1,33		95% CI 1,02-1,73	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Na tabeli 29 je prikazana učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog M. Graves-a. Kod preko 96% pacijenata sa M. Graves je učinjena TT operacija. Prema hi kvadrat testu, postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije kod ispitanika sa M. Graves u odnosu na ispitanike sa drugim benignim oboljenjem (χ^2=194,09, p=0,000, OR 15,26, 95% CI 9,32-24,97).

Tabela 29. Učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog M. Graves-a

M. Graves	HT		TT		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	745	37,1	1264	62,9	2009	100
Da	17	3,7	440	96,3	457	100
Ukupno	762	30,9	1704	69,1	2466	100
χ^2=194,09	**p<0,001**		OR 15,26		95% CI 9,32-24,97	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Na tabeli 30 je prikazana učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog M. Plummer-a. Kod preko 92% pacijenata je učinjena TT operacija. Prema hi kvadrat testu, postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije kod ispitanika sa M. Plummer u odnosu na ispitanike sa drugim benignim oboljenjem (χ^2=77,54, p=0,000, OR 5,95, 95% CI 3,81-9,27).

Tabela 30. Učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog M. Plummer-a

M. Plummer	HT		TT		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	740	33,8	1448	66,2	2188	100
Da	22	7,9	256	92,1	278	100
Ukupno	762	30,9	1704	69,1	2466	100
χ^2=77,54	**p<0,001**		OR 5,95		95% CI 3,81-9,27	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Na tabeli 31 je prikazana učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma štitaste žlezde. Kod skoro 92% pacijenata je učinjena HT operacija. Prema hi kvadrat testu, postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije kod ispitanika sa toksičnim adenomom u odnosu na ispitanike sa drugim benignim oboljenjem (χ^2=250,94, p=0,000, OR 0,03, 95% CI 0,02-0,06).

Tabela 31. Učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma

Toksični adenom	HT		TT		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	637	27,3	1693	72,7	2330	100
Da	125	91,9	11	8,1	136	100
Ukupno	762	30,9	1704	69,1	2466	100
χ^2=250,94	**p<0,001**		OR 0,03		95% CI 0,02-0,06	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Na tabeli 32 je prikazana učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Kod skoro 60% pacijenata je učinjena HT operacija. Prema hi kvadrat testu, postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije kod ispitanika sa benignim tumororm štitaste žlezde u odnosu na ispitanike sa drugim benignim oboljenjem (χ^2=529,45, p=0,000, OR 0,12, 95% CI 0,10-0,14).

Tabela 32. Učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog benignog tumora

Benigni tumor	HT		TT		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	239	15,0	1352	85,0	1591	100
Da	523	59,8	352	40,2	875	100
Ukupno	762	30,9	1704	69,1	2466	100
χ^2=529,45	**p<0,001**		OR 0,12		95% CI 0,10-0,14	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Na tabeli 33 je prikazana učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u odnosu na tip operacije koji je učinjen. Skoro 75% svih PTMC-ova je bilo u grupi ispitanika koji su imali TT operaciju. Takođe, veća je bila učestalost PTMC u grupi ispitanika koja je imala TT operaciju nego HT operaciju (17,7% prema 13,4%). Prema hi kvadrat testu pokazana je statistička značajnost za učestalost PTMC u odnosu na tip operacije (χ^2=7,05, p=0,008, OR 1,39, 95% CI 1,09-1,77). Pacijenti kod kojih se učini TT tip operacije imaju statistički veću učestalost PTMC nego pacijenti kod kojih je učinjen HT tip operacije.

Tabela 33. Učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u odnosu na tip operacije koji je učinjen

Tip operacije	Ima PTMC		Nema PTMC		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	102	13,4	660	86,6	762	100
TT	301	17,7	1403	82,3	1704	100
Ukupno	403	16,3	2063	83,7	2466	100
χ^2=7,05	**p<0,05**		OR= 1,39		95% CI 1,09-1,77	
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Nezavisni prediktori za PTMC

Rezultati ULRA za sve varijable za učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde su prikazani u tabeli 34. Nađena je statistička značajnost u odnosu na učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma (OR 0,35, 95% CI 0,18-0,69, p=0,003), kod ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (OR 1,61, 95% CI 1,21-2,15, p=0,001) i u odnosu na tip izvedene operacije (OR 1,39, 95% CI 1,09-1,77, p=0,008).

Tabela 34. Rezultati ULRA za učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Varijabla	OR	95% CI	p
Pol (muškarci/žene)	0,93	0,69-1,27	0,662
Starost (≤45, >45 godina)	1,02	0,96-1,09	0,421
Polinodozna struma (da/ne)	1,02	0,82-1,26	0,895
Hašimoto tireoiditis (da/ne)	1,61	1,21-2,15	**0,001**
M. Graves (da/ne)	0,82	0,62-1,09	0,175
M. Plummer (da/ne)	0,79	0,55-1,13	0,202
Toksični adenom (da/ne)	0,35	0,18-0,69	**0,003**
Benigni tumor (da/ne)	0,99	0,79-1,23	0,987
Tip operacije (TT/HT)	1,39	1,09-1,77	**0,008**

Svi parametri na nivou statističke značajnosti p<0,10 su uključeni u MLRA. Rezultati MLRA su prikazani na tabeli 35. Prema rezultatima MLRA Hašimoto tireoiditis predstavlja faktor rizika (OR 1,54, p<0,05) dok je toksični adenom protektivni faktor (OR 0,43, p<0,05). Drugačije gledano pacijenti koji se operišu zbog Hašimotovog tireoiditisa imaju 54% veću šansu da imaju PTMC, dok pacijenti sa toksičnim adenomom imaju 57% veću šansu da nemaju PTMC.

Tabela 35. Rezultati MLRA za učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde (p<0,10)

Varijabla	OR	95% CI	p
Hašimoto tireoiditis (da/ne)	1,54	1,153-2,054	**0,003**
Toksični adenom (da/ne)	0,43	0,211-0,868	**0,019**

Nezavisni prediktori za tip operacije

Rezultati ULRA za sve varijable (uključujući i PTMC) u odnosu na tip operacije su prikazani u tabeli 36. Nađena je statistička značajnost za sve varijable osim za pol, starost i polinodoznu strumu.

Tabela 36. Rezultati ULRA za učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Varijabla	OR	95% CI	p
Pol (muškarci/žene)	1,26	0,99-1,60	0,065
Starost (≤45, >45 godina)	1,04	0,93-1,09	0,095
Polinodozna struma (da/ne)	0,99	0,83-1,17	0,874
Hašimoto tireoiditis (da/ne)	1,33	1,02-1,73	**0,038**
M. Graves (da/ne)	15,26	9,32-24,97	**0,000**
M. Plummer (da/ne)	5,95	3,81-9,27	**0,000**
Toksični adenom (da/ne)	0,03	0,02-0,06	**0,000**
Nodozna struma (da/ne)	0,12	0,10-0,14	**0,000**
PTMC (da/ne)	1,39	1,09-1,77	**0,008**

Sve varijable na nivou statističke značajnosti p<0,10 su uključene u MLRA. Rezultati MLRA su prikazani na tabeli 37. Prema rezultatima MLRA faktor rizika za opsežniju operaciju predstavlja Hašimoto tireoiditis, M. Graves, M. Plummer i PTMC, dok su toksični adenom i benigni tumor štitaste žlezde protektivni faktor. Drugačije gledano faktori koji nisu nezavisno povezani sa tipom operacije su polinodozna struma, pol i starost. Rezultati ove MLRA pokazuju da je učestalost PTMC statistički značajno povezana sa tipom operacije (OR 1,45, 95% CI 1,10-1,92, p=0,009).

Tabela 37. Rezultati MLRA za učestalost tipa operacije kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde (p<0,10)

Varijabla	OR	95% CI	p
Hašimoto tireoiditis	1,77	1,32-2,38	**0,000**
M. Graves	10,84	6,50-18,09	**0,000**
M. Plummer	5,19	3,26-8,26	**0,000**
Toksični adenom	0,10	0,05-0,20	**0,000**
Nodozna struma	0,22	0,18-0,27	**0,000**
PTMC	1,45	1,10-1,92	**0,009**

Nezavsisni prediktori za učestalost PTMC korigovani za pol, uzrast i tip operacije

Pošto pol i starost nisu statistički značajno povezani sa učestalošću PTMC, a tip operacije jeste (osim polinodozne strume), sprovedena je još jedna MLRA uz korekciju za ove varijable. To znači da je za svaki tip oboljenja učinjena zasebna MLRA uzimajući u obzir pomenute parametre. Rezultati ovih šest MLRA su prikazani zajedno u tabeli 38. Sprovedena je i analiza za polinodoznu strumu bez obzira što nije pokazivala statistički značajnu povezanost sa PTMC.

Tabela 38. Rezultati MLRA za tip oboljenja uz korekciju za pol, uzrast i tip operacije.

Varijabla	OR	95% CI	p
Polinodozna struma	1,00	0,96-1,08	0,974
Hašimoto tireoiditis	1,61	1,20-2,15	**0,001**
M. Graves	0,72	0,53-0,99	**0,041**
M. Plummer	0,70	0,49-1,02	0,063
Toksični adenom	0,40	0,20-0,81	**0,011**
Benigni tumor	1,18	0,92-1,51	0,205

Rezultati ove MLRA su pokazali da su korigovani nezavisni faktori koji su povezani sa učestalošću PTMC u odnosu na tip bolesti Hašimoto tireoiditis (OR 1,61, 95% CI 1,20-2,15, $p<0,05$), kao i M. Graves (OR 0,72, 95% CI 0,53-0,99, $p<0,05$) i toksični adenom (OR 0,40, 95% CI 0,20-0,81, $p<0,05$). Drugim rečima, pacijenti koji se operišu zbog Hašimoto tireoiditisa imaju preko 60% veće šanse da imaju PTMC. Pacijenti sa hipertireozom imaju manju šansu da imaju PTMC, i to kod M. Graves je 30%, a kod toksičnog adenoma 60% manja šansa za PTMC. Rezultat MLRA za M. Plummer je blizu statističke značajnosti i pokazuje tendenciju kao i druge hipertireoze za manji rizik za PTMC (OR 0,70, 95% CI 0,49-1,02, $p=0,063$).

4.2 Histopatološke karakteristike PTMC kod osoba operisanih zbog benigne bolesti štitaste žlezde

U prvom delu istraživanja (retrospektivna studija) utvrđeno je da 403 ispitanika od 2466 ispitanika operisanih zbog benigne bolesti štitaste žlezde ima i PTMC. U ovom delu studije prikazane su i analizirane histopatološke karakteristike ovih 403 PTMC-ova koji se nalaze kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja. Karakteristike PTMC koja su analizirana su: veličina tumora, histološka varijanta tumora, jednostrana i obostrana interglandularna diseminacija tumora, multicentričnost i bilateralnost tumora, kao i lokalizacija tumora i težina lobusa štitaste žlezde sa tumorom.

Veličina PTMC

Na tabeli 39 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost veličine PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, izražena u milimetrima. Prema K-S testu je utvrđeno da nije normalna raspodela podataka ($p<0,001$) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije.

Tabela 39. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost veličine PTMC kod 403 pacijenta operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde (mm)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
4,79	2,83	4,0	2,0-7,0	1	10	0

AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci

U tabeli 40 je prikazana distribucija veličine PTMC-a. Najveći broj osoba sa PTMC-om je imalo veličinu tumora 2 mm (27%), a najmanje je imalo veličinu tumora od 9 mm (1,2%).

Tabela 40. Distribucija osoba sa PTMC prema veličini tumora

Veličina PTMC (mm)	n	%
1	6	1,5
2	109	27,0
3	72	17,9
4	30	7,4
5	60	14,9
6	23	5,7
7	11	2,7
8	30	7,4
9	5	1,2
10	57	14,1
Ukupno	403	100,0

U tabeli 41 je prikazana distribucija PTMC prema vrednosti medijane (4 mm), obzirom da nije prisutna normalna distribucija, ali i u odnosu na 5 mm koja predstavlja teoretsku osnovu za podelu PTMC.

Tabela 41. Distribucija osoba sa PTMC prema veličini tumora u dve podgrupe

Veličina PTMC (mm)	n (403)	% (100)
≤4 mm	217	53,8
>4 mm	186	46,2
≤5 mm	279	69,2
>5 mm	124	30,8

Histološka varijanta PTMC

U tabeli 42 su prikazane histološke varijante PTMC-a koje su bile zastupljene u našoj studiji. Najveći broj PTMC-ova je bio folikularnog tipa (54,4%), dok je papilarni

tip bio zastupljen u 22,1% slučajeva. U tabeli 43 su prikazane histološke varijante PTMC grupisane prema dominatnoj komponenti.

Tabela 42. Distribucija osoba sa PTMC prema histološkoj varijanti PTMC

Histološka varijanta	n	%
Folikularni	219	54,4
Papilarni	89	22,1
Solidni	3	0,7
Folikularni+Papilarni	75	18,7
Papilarni+Oksifilni	1	0,2
Folikularni+Solidni	1	0,2
Nedostaje podatak	15	3,7
Ukupno	403	100

Tabela 43. Histološka varijanta PTMC – grupisana prema dominatnoj komponenti

Grupisani histološki tip	n	Uključeni tipovi
Folikularni	219	Samo folikularni
Papilarni	89	Samo papilarni
Folikularni+papilarni	75	Samo folikularni+papilarni
Samo solidni	3	Samo solidni
Mešoviti sa folikularnom komponentom	295	Folikularni, folikularni+papilarni, folikularni+solidni
Mešoviti sa papilarnom komponentom	165	Papilarni, folikularni+papilarni, papilarni+oksifilni
Mešoviti sa solidnom komponentom	4	Solidni, folikularni+solidni

Interglandularna diseminacija PTMC

U tabeli 44 je prikazana distribucija jednostrane interglandularane diseminacije PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Jednostrana interglandularna diseminacija je bila prisutna u 16,1% slučajeva.

Tabela 44. Distribucija jednostrane interglandularane diseminacije PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Interglandularna diseminacija	n	%
Prisutna	65	16,1
Odsutna	338	83,9
Ukupno	403	100

U tabeli 45 je prikazana distribucija obostrane interglandularane diseminacije PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Obostrana interglandularna diseminacija je bila prisutna u 8,7% slučajeva.

Tabela 45. Distribucija obostrane interglandularane diseminacije PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Obostrana diseminacija	n	%
Prisutna	35	8,7
Odsutna	368	91,3
Ukupno	403	100

Multicentričnost PTMC

U tabeli 46 je prikazana distribucija multicentričnosti PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Multicentrični PTMC je bio prisutan u 8,4% slučajeva.

Tabela 46. Distribucija multicentričnosti PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Multicentričnost	n	%
Prisutna	34	8,4
Odsutna	369	91,6
Ukupno	403	100

U tabeli 47 je prikazana distribucija bilateralnosti PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Bilateralnost PTMC je bila prisutna u 6,0% slučajeva.

Tabela 47. Distribucija bilateralnosti PTMC kod ispitanika operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Bilateralnost	n	%
Prisutna	24	6,0
Odsutna	379	94,0
Ukupno	403	100

Obostrana proširenost PTMC u štitastoj žlezdi

Obzirom da podatak o obostranoj proširenosti PTMC (obostrana interglandularna diseminacija i bilateralnost) možemo imati samo ako su uklonjena oba lobusa štitaste žlezde u analizu su uključeni samo pacijenti kod kojih je učinjen TT tip operacije. Ovo je isključilo iz analize dva pacijenta sa multicentričnim PTMC koji se nalaze u grupi pacijenata sa HT kod kojih je učinjena Dunhill-ova procedura. Distribucija PTMC u odnosu na tip izvedene operacije je prikazana u tabeli 48.

Tabela 48. Distribucija PTMC u odnosu na tip operacije kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Tip operacije	n	%
HT	102[1]	25,3
TT	301	74,7
Ukupno	403	100

[1] U grupi HT su i četiri pacijenta kod kojih je učinjena Dunhill-ova procedura, od kojih dva imaju multicentričan PTMC

U tabeli 49 je prikazana učestalost obostrane proširenosti PTMC kod pacijenata sa interglandularnom diseminacijom ili multicentričnim PTMC kod kojih je učinjen TT tip operacije zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Nije bilo pacijenata sa

istovremenom obostranom interglandularnom proširenošću i bilateralnosti. Kod 18,9% ispitanika sa PTMC kod kojih je učinjen TT tip operacije bila je prisutna obostrana diseminacija ili bilateralnost. Obostrana proširenost PTMC je bila prisutna kod 63,6% pacijenata sa interglandularnom diseminacijom i 88% pacijenata sa multicentričnim PTMC.

Tabela 49. Učestalost obostrane proširenosti PTMC kod pacijenata kod kojih je učinjen TT tip operacije zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Obostrana proširenost PTMC	Obostrana diseminacija/bilateralnost				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Interglandularna diseminacija	35	63,6	20	36,4	55	18,3
Multicentričnost	22[1]	88,0	3	12	25	8,3
Ukupan broj pacijenata sa TT je 301, 244 (81,1%) pacijenata nema diseminaciju						
[1]Dva pacijenta u grupi HT kod kojih je učinjena Dunhill-ova operacija (ukupno 24)						

Lokalizacija i težina lobusa sa PTMC

U tabeli 50 je prikazana distribucija PTMC prema lokalizaciji u štitastoj žlezdi. Iz tabele se može videti da je distribucija PTMC prema lokalizaciji u štitastoj žlezdi bila veća u desnom lobusu (50,6%) nego u levom lobusu štitaste žlezde.

Tabela 50. Distribucija PTMC u odnosu na lokalizaciju u štitastoj žlezdi kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Lokalizacija	n	%
Levi lobus	175[1]	43,4
Desni Lobus	204[2]	50,6
Oba lobusa	24[3]	6,0
Ukupno	403	100
[1]16 PTMC sa obostranom diseminacijom. [2]19 PTMC sa obostranom diseminacijom. [3]Samo bilateralni multicentrični, jer PTMC sa obostranom diseminacijom ima jasno određenu lokalizaciju u odnosu na desni iil levi lobus.		

U tabeli 51 su prikazane karakteristike težine lobusa sa PTMC izražene u gramima. Prema K-S testu je utvrđeno da nije normalna raspodela podataka ($p<0,001$) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije.

Tabela 51. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine lobusa sa PTMC kod 403 pacijenta operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde (u gramima)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
25,85	27,94	16,0	11,0-30,0	2,0	313,0	0

AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci

U tabeli 52 je prikazana distribucija težine lobusa sa PTMC prema vrednosti medijane (16 g), obzirom da nije prisutna normalna distribucija.

Tabela 52. Distribucija težine lobusa sa PTMC prema vrednosti medijane kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde

Težina lobusa sa PTMC	n	%
≤ 16 grama	204	50,6
> 16 grama	199	49,4
Ukupno	403	100

Jednostrana interglandularna diseminacija PTMC

Faktori rizika za jednostranu interglandularnu diseminaciju PTMC-a analizirani su u odnosu na histopatološke karakteristike PTMC, pol, uzrast, tip benignog oboljenja i tip operacije koristeći ULRA. Rezulatati ULRA su prikazani u tabeli 53. Faktori rizika za jednostranu interglandularnu diseminaciju su opsežniji tip operacije (OR 2,06, $p<0,05$), veći tumor (OR 1,39, $p<0,001$), naročito veći od 5 mm (OR 5,70, $p<0,001$).

Tabela 53. Faktori rizika za jednostranu interglandularnu diseminaciju PTMC

Varijabla	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	1,47	0,64-3,41	0,366
Starost (>45/≤45 godina)	0,76	0,43-1,32	0,328
Polinodozna struma (ima/nema)	0,87	0,48-1,58	0,654
Hashimoto tireoiditis (ima/nema)	1,63	0,76-3,48	0,211
M. Graves (ima/nema)	1,22	0,61-2,43	0,58
M. Plummer (ima/nema)	1,71	0,77-3,81	0,188
Toksični adenom (ima/nema)	0,64	0,08-5,24	0,645
Benigni tumor (ima/nema)	0,61	0,33-1,14	0,123
Prisustvo hipertireoze (ima/nema)	1,41	0,80-2,49	0,236
Prisustvo autoimunog oboljenja (ima/nema)	1,48	0,84-2,61	0,180
Tip operacije (TT/HT)	2,06	1,01-4,20	**0,048**
Veličina PTMC (veći/manji)	1,39	1,26-1,54	**0,000**
Veličina PTMC (>5/≤5 mm)	5,70	3,24-10,04	**0,000**
Folikularni HP tip (ima/nema)	0,71	0,41-1,21	0,207
Papilarni HP tip (ima/nema)	0,85	0,44-1,65	0,635
Folikularno-papilarni HP tip (ima/nema)	1,54	0,82-2,89	0,185
Solidni HP tip (ima/nema)	10,623	0,95-118,99	**0,055**
Mešoviti folikularni HP tip (ima/nema)	0,91	0,49-1,70	0,772
Mešoviti papilarni HP tip (ima/nema)	1,279	0,74-2,20	0,372
Mešoviti solidni HP tip (ima/nema)	5,30	0,73-38,3	0,099
Ukupna težina štitaste žlezde (>35/≤35 g)	0,93	0,54-1,60	0,805
Težina lobusa sa PTMC (>16/≤16 g)	0,69	0,40-1,17	0,169

Varijable koje su pokazale statističku značajnost na nivou statističke značajnosti p<0,10 uključene su u MLRA (boldovane u tabeli 53). Uradili smo dva modela MLRA. U prvom modelu je korišćena veličina PTMC kao kontinuirana varijabla, dok je u drugom korišćena veličina kao dihotomna varijabla u odnosu na 5 mm. U oba modela smo uključili varijablu solidni tip umesto varijable mešoviti solidni tip zbog veće statističke

značajnosti prve. Nije bilo moguće uključiti obe varijable jer mešoviti solidni tip u sebi sadrži i solidni tip. Rezultati prve MLRA prikazani su u tabeli 54, a druge u tabeli 55.

Tabela 54. Nezavisni faktori rizika za postojanje jednostrane interglandularne diseminacije PTMC prema MLRA (gde je veličina tumora predstavljena kao kontinuirana varijabla)

Varijabla	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	2,40	1,11-5,22	**0,027**
Veličina PTMC (veći/manji)	1,40	1,27-1,55	**0,000**
Solidni HP tip (ima/nema)	2,76	0,23-33,53	0,426

Tabela 55. Nezavisni faktori rizika za postojanje jednostrane interglandularne diseminacije PTMC prema MLRA (gde je veličina tumora predstavljena kao dihotomna varijabla)

Varijabla	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	2,14	1,01-4,57	**0,048**
Veličina PTMC (>5/≤5mm)	5,71	3,18-10,23	**0,000**
Solidni HP tip (ima/nema)	4,40	0,37-52,22	0,240

Prema rezultatu MLRA (tabela 54 i 55) nezavisni faktor rizika za jednostranu interglandularnu diseminaciju PTMC je veličina PTMC. Ovaj faktor rizika je izraženiji kada se veličina PTMC grupiše na PTMC-ove veće i manje od 5 mm (OR 5,71, p<0,001) u odnosu na model gde je veličina predstavljena kao kontinuirana varijabla (OR 1,40, p<0,05). Tip operacije je faktor rizika u oba modela, a u modelu gde je veličina tumora predstavljena kao dihotomna varijabla je manja (OR 2,14, p<0,05) od modela gde je veličina predstavljena kao kontinuirana varijabla (OR 2,40, p<0,05)

Obostrana interglandularna diseminacija

Obostrana diseminacija ne može postojati bez interglandularne diseminacije te su u model MLRA obostrane diseminacije uključene samo varijable nezavisno povezane sa interglandularnom diseminacuijom (boldovane vrednosti u tabeli 53). Takođe, obzirom

da je tip operacije kolinearan sa ishodom - obostranom diseminacijom (podatak o obostranoj diseminacijiji ne možemo imati ako nisu uklonjena oba lobusa štitaste žlezde), MLRA je korigovana za tip operacije. Rezulatati MLRA za nezavisne faktore rizika za postojanje obostrane diseminacije PTMC su prikazani u tabeli 56 i 57.

Tabela 56. Nezavisni faktori rizika za postojanje obostrane diseminacije PTMCS prema MLRA (za veličinu tumora kao kontinuirana varijabla)

Varijabla	OR	95% CI	p
Veličina PTMC (veći/manji)	1,33	1,17-1,51	**0,000**
Solidni HP tip (ima/nema)	6,55	0,56-76,98	0,135

Tabela 57. Nezavisni faktori rizika za postojanje obostrane diseminacije PTMC prema MLRA (za veličinu tumora kao dihotomna varijabla)

Varijabla	OR	95% CI	p
Veličina PTMC (>5/≤5 mm)	4,46	2,10-9,48	**0,000**
Solidni HP tip (ima/nema)	9,60	0,83-111,06	0,070

Prema rezultatu MLRA nezavisni faktor rizika za obostranu diseminaciju PTMC je veličina PTMC veća od 5 mm. Ovaj faktor rizika je izraženiji kada se veličina PTMC grupiše na PTMC-ove veće i manje od 5mm (OR 4,46, p< 0,001).

Multicentričnost PTMC

Faktori rizika za postojanje multicentričnosti PTMC analizirana su u odnosu na histopatološke karakteristike PTMC-a i pol, uzrast, tip benignog oboljenja i tip operacije koristeći ULRA. Prema rezultatu ULRA faktori rizika za multicentričnost PTMC su folikularno-papilarna varijanta PTMC (OR 2,17, p<0,05) i težina lobusa štitaste žlezde sa PTMC veća od 16g (OR 2,66, p<0,05), dok je protektivni faktor prisustvo benignog tumora štitaste žlezde (OR 0,35, p<0,05). Rezulatati ULRA za multicentričnost PTMC su prikazani u tabeli 58.

Tabela 58. Faktori rizika za multicentričnost PTMC

Varijabla	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	1,29	0,44-3,80	0,649
Starost (>45/≤45 godina)	0,90	0,42-1,91	0,783
Polinodozna struma (ima/nema)	1,71	0,84-3,52	0,142
Hashimoto tireoiditis (ima/nema)	1,10	0,37-3,27	0,869
M. Graves (ima/nema)	1,39	0,58-3,34	0,462
M. Plummer (ima/nema)	0,92	0,27-3,18	0,900
Toksični adenom (ima/nema)	1,37	0,17-11,27	0,771
Benigni tumor (ima/nema)	0,35	0,13-0,94	**0,036**
Prisustvo hipertireoze (ima/nema)	1,27	0,60-2,70	0,536
Prisustvo autoimunog oboljenja (ima/nema)	1,32	0,62-2,81	0,468
Tip operacije (TT/HT)	0,94	0,42-2,08	0,871
Veličina PTMC (veći/manji)	0,93	0,81-1,06	0,261
Veličina PTMC (>5/≤5mm)	0,46	0,18-1,13	**0,090**
Folikularni HP tip (ima/nema)	0,86	0,42-1,73	0,667
Papilarni HP tip (ima/nema)	0,42	0,14-1,23	0,114
Folikularno-papilarni HP tip (ima/nema)	2,17	1,01-4,67	**0,048**
Solidni HP tip (ima/nema)	5,33	0,47-60,39	0,176
Mešoviti folikularni HP tip (ima/nema)	1,92	0,72-5,11	0,192
Mešoviti papilarni HP tip (ima/nema)	1,07	0,53-2,18	0,844
Mešoviti solidni HP tip (ima/nema)	3,54	0,36-35,05	0,279
Ukupna težina štitaste žlezde (>35/≤35g)	0,53	0,24-1,13	0,101
Težina lobusa sa PTMC (>16/≤16g)	2,66	1,24-5,72	**0,012**

Varijable koje su pokazale statističku značajnost na nivou statističke značajnosti p<0,10 (boldovane u tabeli 58) uključene su u model MLRA multicentričnosti PTMC. Rezultati ove analize su prikazani u tabeli 59.

Tabela 59. Nezavisni faktori rizika za postojanje multicentričnosti PTMC-a

Varijabla	OR	95% CI	p
Benigni tumor (ima/nema)	0,43	0,16-1,17	0,100
Veličina PTMC (>5/≤5mm)	0,53	0,21-1,34	0,179
Folikularno-papilarni HP tip (ima/nema)	2,13	0,97-4,66	0,060
Težina lobusa sa PTMC (>16/≤16g)	2,41	1,10-5,28	**0,028**

Prema rezultatu MLRA nezavisni faktor rizika za postojanje multicentričnosti PTMC je težina lobusa štitaste žlezde u kome se nalazi PTMC veća od 16g (OR 2,41, p< 0,05),

Bilateralnost PTMC

Obzirom da bilateralnost PTMC ne može postojati bez multicentričnosti u model MLRA bilateralnosti su uključene varijable nezavisno povezane sa multicentričnošću PTMC (boldovane vrednosti iz tabele 58). Takođe, obzirom da podatak o bilateralnosti ne možemo imati ako nisu uklonjena oba lobusa štitaste žlezde, MLRA je korigovana za tip operacije. Rezulatati MLRA za bilateralnost su prikazani u tabeli 60.

Tabela 60. Nezavisni faktori rizika za postojanje bilateralnosti PTMC

Varijabla	OR	95% CI	p
Benigni tumor (ima/nema)	0,55	0,18-1,70	0,298
Veličina PTMC (>5/≤5mm)	0,72	0,25-2,03	0,716
Folikularno-papilarni HP tip (ima/nema)	3,35	1,39-8,06	**0,007**
Težina lobusa sa PTMC (>16/≤16g)	4,10	1,46-11,46	**0,007**

Prema rezultatu MLRA nezavisni faktori rizika za bilateralnost su folikularno-papilarna varijanta PTMC (OR 3,35, p<0,05) i težina lobusa štitaste žlezde u kome se nalazi PTMC veća od 16g (OR 4,10, p< 0,05).

4.3 Anamnestička studija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola

Anamnestičkom studijom obuhvaćeno je 403 obolelih sa PTMC i 806 njihovih kontrola, ukupno 1209 ispitanika.

Pol

Na tabeli 61 je prikazana zastupljenost polova u celoj grupi ispitanika. Odnos muškaraca prema ženama je bio 1:6,3.

Tabela 61. Zastupljenost polova za sve obolele od PTMC i njihovih kontrola

Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	166	13,7	1:6.3
Žene	1043	86,3	
Ukupno	1209	100	

Na tabeli 62 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 62. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	58	14,4	108	13,4	166	13,7
Žene	345	85,6	698	86,6	1043	86,3
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=0,22	p=0,636		OR=0,92		95% CI 0,65-1,30	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Uzrast

Na tabeli 63 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost za uzrast svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama).

Tabela 63. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
51,85	13,65	54,0	42,0-62,0	14	81	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Na tabeli 64 je prikazana distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema starosnim grupama.

Tabela 64. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	4	1,0	11	1,4	15	1,2
21-30	20	5,0	58	7,2	78	6,5
31-40	56	13,9	118	14,6	174	14,4
41-50	84	20,8	156	19,4	240	19,9
51-60	119	29,5	219	27,2	338	28,0
61-70	88	21,8	182	22,6	270	22,3
71-80	31	7,7	59	7,3	90	7,4
80+	1	0,2	3	0,4	4	0,3
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=3,56	p=0,829					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Najmlađa osoba sa PTMC je imala 15 godina, dok je najstarija osoba sa PTMC imala 81 godinu. U našoj ispitivanoj populaciji najviše obolelih od PTMC ima u starosnoj grupi 51-60 godina gde je bilo skoro 30% obolelih, ali i skoro 30% kontrola. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu.

Obzirom da je starost pacijenta važan prognostički faktor kod pacijenata sa WDTC načinjena je i podela prema uzrastu koji se koristi u TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Na tabeli 65 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na ispitanike koji imaju 45 godina i manje i one starije od 45 godina Kada se ispitanici klasifikuju na ovaj način nalazimo da se u grupi ispitanika starijih od 45 godina nalazi skoro 70% ispitanika sa PTMC. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na uzrast.

Tabela 65. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na ispitanike koji imaju 45 godina i manje i one starije od 45 godina

Starosne grupe prema TNM	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	122	30,3	259	32,1	381	31,5
>45 godina	281	69,7	547	67,9	828	68,5
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=0,43	p=0,511		OR=1,09		95% CI 0,84-1,41	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Tip benignog oboljenja štitaste žlezde

Ispitanici su mečovani u odnosu na tip benignog oboljenja zbog kojeg su se operisali, te je tako formirano šest grupa. Grupa sa benignim tumorima uključuje sledeće benigne tumore štitaste žlezde: koloidni adenom, folikularni adenom, Hurthle-cell adenom i tiroidnu cistu. Na tabeli 66 je prikazan broj obolelih od PTMC i njihovih kontrola za svaki tip benignog oboljenja štitaste žlezde zbog kojeg su ispitanici operisani.

Tabela 66. Broj svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola za svaki tip benignog oboljenja štitaste žlezde zbog kojeg su ispitanici operisani

Tip benigne bolesi	Oboleli	Kontrole	Ukupno	
	n	n	n	%
Polinodozna struma	121	242	363	30,0
Hašimoto tireoiditis	44	88	132	10,9
M. Graves	65	130	195	16,1
M. Plummer	38	76	114	9,5
Toksični adenom	9	18	27	2,2
Benigni tumori	126	252	378	31,3
Ukupno	403	806	1209	100
Pacijenti su mečovani po ovom kriterijum te nema nedostajućih podataka				

U tabeli 67 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo hipertireoidnog oboljenja štitaste žlezde. To su svi pacijenti sa sledećim bolestima: M. Graves, M. Plummer i toksični adenom. Obzirom da su oboleli i kontrole mečovani po tipu benignog oboljenja za ovu varijablu nije moguća statistička značajnost. Više od četvrtine svih ispitanika je imalo hipertireoidno oboljenje (27,8%).

Tabela 67. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo hipertireoidnog oboljenja štitaste žlezde

Prisustvo hipertireoidnog oboljenja	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	291	72,2	582	72,2	873	72,2
Da	112	27,8	224	27,8	336	27,8
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=0,0	Mečovano		OR=1,0		95% CI 0,77-1,30	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 68 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo autoimunog oboljenja štitaste žlezde. To su svi pacijenti sa Hašimoto tireoiditisom i M. Graves-om. Obzirom da su oboleli i kontrole mečovani po tipu benignog oboljenja za ovu varijablu nije moguća statistička značajnost. Ova grupa je takođe imala nešto više od četvrtine svih ispitanika (27%).

Tabela 68. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo autoimunog oboljenja štitaste žlezde

Prisustvo autoimunog oboljenja	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	294	73,0	588	73,0	882	73,0
Da	109	27,0	218	27,0	327	27,0
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=0,0	Mečovano		OR=1,0		95% CI 0,76-1,30	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Ispitanici su podeljeni u dve grupe u odnosu na opsežnost operacije. U TT grupi su pacijenti kod kojih je načinjena totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, dok su u HT grupi svi pacijenti kod kojih je načinjena manje opsežna operacija, a to su: obostrana subtotalna lobekotmija, Dunhill-ova procedura (jednostrana totalna lobektomija i kontralateralna subtotalna lobektomija ili parcijalna resekcija lobusa), jednostrana totalna lobektomija, jednostrana „near" totalis lobektomija, jednostrana parcijalna resekcija lobusa.

Na tabeli 69 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije. Obolelei sa PTMC su statistički značajno češće imali TT tip operacije nego kontrole (OR 1,40, $p<0,05$).

Tabela 69. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	102	25,3	259	32,1	361	29,9
TT	301	74,7	547	67,9	848	70,1
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=5,97	**p=0,015**		OR= 1,40		95% CI 1,07-1,83	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					
TT - totalna tiroidektomija ili „near"-totalis tireoidektomija, HT – manje opsežna operacija od TT						

Težina štitaste žlezde

U tabeli 70 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u gramima). Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije. Prosečna težina štitaste žlezde je bila 56 grama, dok je medijana bila 35 grama.

Tabela 70. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u gramima)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
55,71	60.66	35,0	20,0-67,0	2,0	563,0	60
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 71 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani (35,0 grama). Oboleleli sa PTMC su statistički značajno češće imali manju težinu štitaste žlezde (OR 0,66, p<0,05), te se u grupi gde je štitasta žlezda težine preko 35 grama nalazi znatno manje PTMC-ova.

Tabela 71. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤35g	230	57,1	348	46,6	578	50,3
>35g	173	42,9	398	53,4	571	49,7
Ukupno	403	100	746	100	1149	100
χ^2=11,37	**p=0,001**		OR=0,66		95% CI 0,515-0,840	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 72 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali retrosternalnu propagaciju štitaste žlezde (OR 0,47, p<0,05).

Tabela 72. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije štitaste žlezde

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	375	93,1	696	86,4	1071	88,6
Da	28	6,9	110	13,6	138	11,4
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=11,93	**p=0,001**		OR=0,47		95% CI 0,31-0,73	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

U tabeli 73 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo recidivantne strume. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo recidivantne strume.

Tabela 73. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na prisustvo recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	385	95,5	769	95,4	1154	95,5
Da	18	4,5	37	4,6	55	4,5
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=0,01	p=0,922		OR=0,97		95% CI 0,55-1,73	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 74 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja (u godinama) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001). Prosečna dužina trajanja bolesti je bila 8,32 godine, dok je medijana bila 5 godina.

Tabela 74. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
8,32	8,64	5,0	2,0-11,0	1	61	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 75 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na dužinu trajanja bolesti osnovnog oboljenja. Korišćen je desetogodišnji period kako bi se pokazao uticaj dugogodišnje strume. Oboleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali dugogodišnju strumu nego kontrole (OR 0,74, p<0,05).

Tabela 75. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na na dužinu trajanja bolesti

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 10 godina	297	73,7	543	67,4	840	69,5
> 10 godina	106	26,3	263	32,6	369	30,5
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=5,07	**p=0,024**		OR=0,74		95% CI 0,56-0,96	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Preoperativna primena radiojoda

U tabeli 76 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na preoperativnu primenu radiojoda zbog hipertireoze. U ovu analizu su uključeni samo pacijenti sa hipertireozom. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na preoperativnu primenu radiojoda zbog hipertireoze

Tabela 76. Distribucija svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na preoperativnu primenu radiojoda zbog hipertireoze

Preoperativna primena radiojoda	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	110	98,2	222	99,1	332	98,8
Da	2	1,8	2	0,9	4	1,2
Ukupno	112	100	224	100	336	100
Fišer	p=0,603		OR=2,02		95% CI 0,28-14,52	
Napomena	Samo pacijenti sa hipertireozom uključeni u analizu					

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

U tabeli 77 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost laboratorijske analize TSH (u mU/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 77. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost laboratorijske analize TSH kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
1,47	2,03	0,95	0,34-1,79	0,001	18,83	107
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 78 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na referentne laboratorijske vrednosti TSH. Iako se ove referentne vrednosti razlikuju od laboratorije do laboratorije prihvaćeno je da su uobičajene referentne vrednosti za TSH od 0,4 do 4,0 mU/L.[318]

Tabela 78. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na referentne laboratorijske vrednosti za TSH (0,4 do 4,0 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	97	26.4	221	30.1	318	28.9
0,4-4,0 mU/L	243	66.2	472	64.2	715	64.9
> 4,0 mU/L	27	7.4	42	5.7	69	6.3
Ukupno	367	100	735	100	1102	100
χ^2=2,33	p=0,312					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 8,9% ispitanika					

U tabeli 79 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola prema TSH gde su granične vrednosti određene prema medijani. Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće imali više vrednosti TSH (OR 1,30, p<0,05).

Tabela 79. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola prema vrednosti TSH gde su granične vrednosti određene prema vrednosti medijane (0,95 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,95 mU/L	177	48,2	403	54,8	580	52,6
> 0,95 mU/L	190	51,8	332	45,2	522	47,4
Ukupno	367	100	735	100	1102	100
χ^2=4,28	**p=0,039**		OR=1,30		95% CI 1,01-1,68	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 8,9% ispitanika					

Antitela na TSH receptore (TrAb)

U tabeli 80 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost za vrednost laboratorijske analize Tr-Ab, kod samo obolelih od PTMC i njihovih kontrola sa hipertireozom. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0.001). Obzirom da se obično Tr-Ab određuje samo kod pacijenata sa hipertireozom prvo su ovi pacijenti prikazani. Distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola sa hipertireozom prikazana je u kasnijem poglavlju kod pojedinačnih analiza tipa benignog oboljenja.

Tabela 80. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab, kod svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola sa hipertireozom (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
9,92	1,56	3,26	1,0-9,58	0,1	155,4	208
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 81 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost laboratorijske analize Tr-Ab, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 81. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost laboratorijske analize Tr-Ab, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
5,77	13,91	1,0	0,3-4,0	0,1	155,4	979
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 82 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola prema normalnoj vrednosti Tr-Ab kod zdravih osoba (1,75 IU/L). Obzirom da 81% podataka nedostaje za ovu varijablu ona nije analizirana prema vrednosti medijane.

Tabela 82. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola prema normalnoj vrednosti Tr-Ab kod zdravih osoba (1,75 IU/L)

Tr-Ab	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,75 IU/L	43	60,6	102	64,2	145	63,0
> 1,75 IU/L	28	39,4	57	35,8	85	37,0
Ukupno	71	100	159	100	230	100
χ^2=0,27	p=0,603		OR=1,16		95% CI 0,66-2,07	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 81,0% ispitanika					

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

U tabeli 83 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za vrednosti laboratorijske analize At-TPO. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 83. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za vrednosti laboratorijske analize At-TPO (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
403,13	1293,36	15,27	5,0-111,35	0,1	10478,00	564
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 84 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost At-TPO kod zdravih osoba (35,0 IU/mL). Obzirom da 47% podataka nedostaje za ovu varijablu ona nije analizirana prema vrednosti medijani.

Tabela 84. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednostt At-TPO kod zdravih osoba (35,0 IU/mL)

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 35,0 IU/ml	131	60,9	281	65,3	412	63,9
> 35,0 IU/ml	84	39,1	149	34,7	233	36,1
Ukupno	215	100	430	100	645	100
χ^2=1,21	p=0,271		OR=1,21		95% CI 0,86-1,70	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 46,6% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

U tabeli 85 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za vrednost laboratorijske analize Tg. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 85. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola (µg/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
213,92	612,84	77,50	26,28-200,85	0,10	9000,00	568
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 86 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost Tg kod zdravih osoba (40,0 µg/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na normalnu vrednost Tg.

Tabela 86. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost Tg kod zdravih osoba (40,0 µg/L)

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40,0 µg/L	83	39,9	140	32,3	223	34,8
> 40,0 µg/L	125	60,1	293	67,7	418	65,2
Ukupno	208	100	433	100	641	100
χ^2=3,55	p=0,060		OR=0,72		95% CI 0,51-1,01	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 47,0% ispitanika					

Iako 47% podataka nedostaje za ovu varijablu ona je analizirana prema vrednosti medijane od 77,5 µg/L, što je prikazano u tabeli 87. Oboleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali višu vrednost Tg (OR 0,71, $p<0,05$) u odnosu na kontrole.

Tabela 87. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane Tg (77,5 µg/L)

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 77,5 µg/L	116	55,8	205	47,3	321	50,1
> 77,5 µg/L	92	44,2	228	52,7	320	49,9
Ukupno	208	100	433	100	641	100
χ^2=4,00	**p=0,046**		OR=0,71		95% CI 0,51-0,99	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 47,0% ispitanika					

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 88 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za vrednosti laboratorijske analize At-Tg (IU/mL). Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 88. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za vrednosti laboratorijske analize At-Tg (IU/mL)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
152,78	578,83	20,00	7,20-40,90	0,10	10000,00	532
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 89 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na normalnu vrednost At-Tg kod zdravih ljudi (20,0 IU/mL), koja se poklapa i sa vrednosti medijane. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost At-Tg.

Tabela 89. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na normalnu vrednost At-Tg kod zdravih ljudi, ali i vrednosti medijane (20,0 IU/mL)

At-Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20,0 IU/mL	142	62,6	281	62,4	423	62,5
> 20,0 IU/mL	85	37,4	169	37,6	254	37,5
Ukupno	227	100	450	100	677	100
χ^2=0,001	p=0,978		OR=1,0		95% CI 0,72-1,38	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 44,0% ispitanika					

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

U tabeli 90 je prikazana distribucija ispitanika koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ekonomski razlozi su jedni od najvažnijih razloga za migraciju stanovništva unutar iste zemlje.[319] Obzirom da se endemska područja nalaze u ekonomski slabije razvijenim oblastima, mi smo pretpostavili da je mali broj ispitanika koja bi migrirala u takva područja, tj da je je najveći broj ispitanika koji sada živi na endemskom području i u detinjstvu živelo na endemskom području, to jest da nije menjalo prebivalište od rođenja.

Tabela 90. Distribucija svih ispitanika koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	46	43,8	814	98,4	860	92,3
Da	59	56,2	13	1,6	72	7,7
Ukupno	105	100	827	100	932	100
χ^2=389,91	**p=0,000**		OR=80,31		95% CI 41,10-156,94	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,9% ispitanika					

Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su visoko statistički značajno češće živela u endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 80 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 80,3, p<0,001). U tabeli 91 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na sadašnje prebivalište u endemskom području. Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće imali sadašnje prebivalište na endemskom području (OR 1,64, p<0,05).

Tabela 91. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na sadašnje prebivalište u endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	362	89,8	754	93,5	1116	92,3
Da	41	10,2	52	6,5	93	7,7
Ukupno	403	100	806	100	1209	100
χ^2=5,24	**p=0,022**		OR=1,64		95% CI 1,07-2,52	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 92 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na život na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na život na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 92. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na život na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	277	87,7	550	89,3	827	88,7
Da	39	12,3	66	10,7	105	11,3
Ukupno	316	100	616	100	932	100
χ^2=0,55	p=0,457		OR=1,17		95% CI 0,77-1,79	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,9% ispitanika					

U tabeli 93 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu, za 105 ispitanika koja su živela na endemskom području u detinjstvu. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$). Dužina života na endemskom području u detinjstvu je prema medijani bila preko 20 godina.

Tabela 93. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost dužine života na endemskom području u detinjstvu, kod svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola koje su živele na takvom području

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
32,95	21,48	23,0	16,0-55,0	1	72	22
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 94 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu prema vrednosti medijane. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu prema vrednosti medijane (23 godine).

Tabela 94. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu prema vrednosti medijane

Dužina života na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 23 godine	295	94,6	575	96,2	870	95,6
> 23 godine	17	5,4	23	3,8	40	4,4
Ukupno	312	100	598	100	910	100
χ^2=1,25	p=0,263		OR=1,44		95% CI 0,76-2,74	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 24,7% ispitanika					

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti

U tabeli 95 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije. U našoj studiji je 57 ispitanika imalo u ličnoj ananmezi malignitet druge lokalizacije i to 23 obolelih sa PTMC i 34 kontrola. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije.

Tabela 95. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	289	92,6	578	94,4	867	93,8
Da	23	7,4	34	5,6	57	6,2
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=1,18	p=0,278		OR=1,35		95% CI 0,78-2,34	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

U tabeli 96 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala značajna razlika u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze.

U tabeli 97 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu pozitivnu ličnu anamnezu za limfom. U grupi obolelih sa PTMC pozitivnu ličnu anamnezu za limfom je imalo 17,4% ispitanika, dok je u grupi kontrola ona bila znatno manja (2,9%). Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće imali limfom (OR 7,94, $p<0,05$).

U tabelama 98-100 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na druge najzastupljenije malignitete iz lične anamneze (karcinom dojke, grlića materice i kolona). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ove malignitete.

Tabela 96. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Dojka	8	34,8	13	38,2	21	36,8
Grlić materice	3	13,0	10	29,4	13	22,9
Limfom	4	17,4	1	2,9	5	8,8
Kolon	2	8,7	2	5,9	4	7,0
Pluća	1	4,3	1	2,9	2	3,5
Bubreg	1	4,3	1	2,9	2	3,5
Jajnik	1	4,3	1	2,9	2	3,5
Više karcinoma	1	4,3	1	2,9	2	3,5
Prsljen ili švanom	1/1	8,6	0	0	2	3,5
Mokraćna bešika ili testis ili melanom ili mozak	0	0	1/1/1/1	11,8	4	7,0
Ukupno	23	100	34	100	57	100
χ^2=11,05	p=0,607		OR=1,64		95% CI 1,07-2,52	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

Tabela 97. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu pozitivnu ličnu anamnezu za limfom

Limfom	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	308	98,7	611	99,8	919	99,5
Da	4	1,3	1	0,2	5	0,5
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=4,80	**p=0,028**		OR=7,94		95% CI 0,88-71,30	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

Tabela 98. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu pozitivnu ličnu anamnezu za karcinom dojke

Karcinom dojke	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	304	97,4	599	97,9	903	97,7
Da	8	2,6	13	2,1	21	2,3
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=0,18	p=0,671		OR=1,21		95% CI 0,50-2,96	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

Tabela 99. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu pozitivnu ličnu anamnezu za karcinom grlića materice

Karcinom grlića materice	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	309	99,0	602	98,4	911	98,6
Da	3	1,0	10	1,6	13	1,4
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=0,67	p=0,412		OR=0,58		95% CI 0,16-2,14	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

Tabela 100. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu pozitivnu ličnu anamnezu za karcinom kolona

Karcinom kolona	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	310	99,4	610	99,7	920	99,6
Da	2	0,6	2	0,3	4	0,4
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=0,47	p=0,491		OR=1,97		95% CI 0,28-14,04	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

Pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U tabeli 101 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom štitaste žlezde. U našoj studiji je ukupno 23 (1.9%) ispitanika imalo u porodičnoj anamnezi podatak o članu uže familije sa karcinomom štitaste žlezde (majka, otac, brat, sestra ili više od jednog člana). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom štitaste žlezde.

Tabela 101. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom štitaste žlezde

Porodična anamneza - karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	303	97,1	601	97,7	904	97,5
Da	9	2,9	14	2,3	23	2,5
Ukupno	312	100	615	100	927	100
χ^2=0,32	p=0,574		OR=1,28		95% CI 0,55-2,98	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,3% ispitanika					

U tabeli 102 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na koji je član familije sa karcinomom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na koji je član familije sa karcinomom štitaste žlezde.

U tabeli 103 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o više od jednog člana familije sa karcinomom štitaste žlezde, obzirom na visok broj obolelih sa PTMC sa više od jednog člana uže familije sa karcinomom štitaste žlezde. Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće imali više od jednog člana uže familije sa karcinomom štitaste žlezde (OR 7,97, $p<0,05$).

Tabela 102. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na koji je član familije sa karcinomom štitaste žlezde

Član familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Niko	303	97,1	601	97,7	904	97,5
Majka	3	1,0	4	0,7	7	0,8
Otac	0	0	6	1,0	6	0,6
Sestra	2	0,6	2	0,3	4	0,4
Brat	0	0	1	0,2	1	0,1
Više od jednog člana	4	1,3	1	0,2	5	0,5
Ukupno	312	100	615	100	927	100
χ^2=9,11	p=0,105					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23.3% ispitanika					

Tabela 103. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o više od jednog člana familije sa karcinomom štitaste žlezde

Više članova familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	308	98,7	614	99,8	922	99,5
Da	4	1,3	1	0,2	5	0,5
Ukupno	312	100	615	100	927	100
χ^2=4,84	**p=0,028**		OR=7,97		95% CI 0,89-71,65	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23.3% ispitanika					

Jonizujuće zračenje

U tabeli 104 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju. U našoj studiji je 47 (3,9%) ispitanika bilo izloženo jonizujućem zračenju (u terapijske svrhe ili kao profesionalna

izloženost). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju.

Tabela 104. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju

Izloženost jonizujućem zračenju	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	292	93,3	590	95,8	882	94,9
Da	21	6,7	26	4,2	47	5,1
Ukupno	313	100	616	100	929	100
χ^2=2,68	p=0,102		OR=1,63		95% CI 0,90-2,95	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23.2% ispitanika					

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

U tabeli 105 je prikazana distribucija svih obolelih i njihovih kontrola u odnosu na podatak o izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima. U našoj studiji je 49 (4,0%) ispitanika bilo izloženo hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalna izloženost). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima.

Tabela 105. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	294	93,9	586	95,1	880	94,7
Da	19	5,3	30	4,9	49	5,3
Ukupno	313	100	616	100	929	100
χ^2=0,60	p=0,439		OR=1,26		95% CI 0,70-2,28	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23.2% ispitanika					

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U tabeli 106 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi. Između obolelih i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi.

Tabela 106. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	183	58,5	383	62,2	566	60,9
Da	130	41,5	233	37,8	363	39,1
Ukupno	313	100	616	100	929	100
χ^2=1,20	p=0,273		OR=1,17		95% CI 0,88-1,54	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23.2% ispitanika					

Dijabetes tip 2

U tabeli 107 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi. Između obolelih i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2.

Tabela 107. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi

Dijabetes tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	274	87,8	548	89,0	822	88,6
Da	38	12,2	68	11,0	106	11,4
Ukupno	312	100	616	100	928	100
χ^2=0,27	p=0,606		OR=1,12		95% CI 0,73-1,70	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23.2% ispitanika					

U tabeli 108 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na način lečenja dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na način lečenja dijabetesa tip 2.

Tabela 108. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrstu leka korišćenu u lečenju dijabetesa tip 2

Vrsta leka korišćena u lečenju dijabetesa tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Metformin	21	55,3	38	58,5	59	57,3
Metformin+Glimepirid	5	13,2	2	3,1	7	6,8
Metformin+Gliklazid	3	7,9	6	9,2	9	8,7
Gliklazid	0	0	1	1,5	1	1,0
Glimepirid	0	0	3	4,6	3	2,9
Insulin+Metformin	4	10,5	3	4,6	7	6,8
Insulin	5	13,2	12	18,5	17	16,5
Ukupno	38	100	65	100	103	100
χ^2=7,66	p=0,264					
Nedostajući podaci	Podatak nedostaje kod 2,8% ispitanika u odnosu na ispitanike koji su dali podatak da leče dijabetes tip 2.					

U tabeli 109 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

U tabeli 110 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o korišćenju insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 109. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2.

Metformin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	5	13,2	16	24,6	21	20,4
Da	33	86,8	49	75,4	82	79,6
Ukupno	38	100	65	100	103	100
χ^2=1,94	p=0,164		OR=2,16		95% CI 0,72-6,45	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 2,8% ispitanika					

Tabela 110. Distribucija svih obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2

Insulin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	29	76,3	50	76,9	79	76,7
Da	9	23,7	15	23,1	24	23,3
Ukupno	38	100	65	100	103	100
χ^2=0,005	p=0,944		OR=1,03		95% CI 0,40-2,66	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 2,8% ispitanika					

Lečena anemija

U tabeli 111 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije. U našoj studiji je 171 (14,1%) pacijenata dalo podatak da je lečeno zbog anemije. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije.

Tabela 111. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	248	79,2	510	82,8	758	81,6
Da	65	20,8	106	17,2	171	18,4
Ukupno	313	100	616	100	929	100
χ^2=1,75	p=0,186		OR=1,26		95% CI 0,89-1,78	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,2% ispitanika					

Hemioterapija

U tabeli 112 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga. U našoj studiji je 17 (1,4%) pacijenata primalo hemioterapiju iz bilo kog razloga. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga.

Tabela 112. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga

Hemioterapija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	305	97,4	607	98,5	912	98,2
Da	8	2,6	9	1,5	17	1,8
Ukupno	313	100	616	100	929	100
χ^2=1,38	p=0,239		OR=1,77		95% CI 0,68-4,63	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,2% ispitanika					

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 113 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na tip krvne grupe.

Tabela 113. Distribucija svih obolelih sa PTMC i kontrola u odnosu na tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	112	40,4	185	34,9	297	36,8
A	107	38,6	213	40,2	320	39,7
B	45	16,2	83	15,7	128	15,9
AB	13	4,7	49	9,2	62	7,7
Ukupno	269	100	531	100	807	100
χ^2=6,568	p=0,087					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 33,3% ispitanika					

U tabeli 114 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na AB krvnu grupu ispitanika. Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno ređe imali AB krvnu grupu (OR=0,48, p<0,05).

Tabela 114. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na AB krvnu grupu ispitanika

Krvna grupa AB	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	264	95,3	481	90,8	745	92,3
Da	13	4,7	49	9,2	62	7,7
Ukupno	277	100	530	100	807	100
χ^2=5,32	**p=0,021**		OR=0,48		95% CI 0,26-0,91	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 115 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na O krvnu grupu ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na O krvnu grupu ispitanika.

.

Tabela 115. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na O krvnu grupu ispitanika

Krvna grupa 0	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	165	59,6	345	65,1	510	63,2
Da	112	40,4	185	34,9	297	36,8
Ukupno	277	100	530	100	807	100
χ^2=2,39	p=0,122		OR=1,27		95% CI 0,94-1,71	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 116 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu rezuz faktor ispitanika.

Tabela 116. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	43	16,0	85	16,5	128	16,3
Pozitivan	225	84,0	431	83,5	656	83,7
Ukupno	277	100	530	100	807	100
χ^2=0,02	p=0,878		OR=1,03		95% CI 0,69-1,54	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 35,2% ispitanika					

Pušački status

U tabeli 117 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 117. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	141	45,0	300	48,8	441	47,5
Bivši pušač	95	30,4	163	26,5	258	27,8
Pušač	77	24,6	152	24,7	229	24,7
Ukupno	277	100	530	100	807	100
χ^2=1,71	p=0,425					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,2% ispitanika					

U tabeli 118 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio.

Tabela 118. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	141	45,0	300	48,8	441	47,5
Bivši pušač ili pušač	172	55,0	315	51,2	487	52,5
Ukupno	277	100	530	100	807	100
χ^2=1,16	p=0,282		OR=1,16		95% CI 0,88-1,53	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,2% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 119 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu nije nađena normalna distirbucija ($p<0,05$). Ova grupa ispitanika je prema medijani imala težinu 70 kg, visinu 1,68 m i BMI 24,9.

Tabela 119. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod svih obolelih i njihovih kontrola

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	72,4	13,5	70,0	63,0-80,0	35,0	130,0	285
Visina (m)	1,69	0,08	1,68	1,64-1,74	1,40	1,98	
BMI (kg/m^2)	25,30	4,15	24,90	22,50-27,78	14,50	42,20	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 120 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu težine ispitanika.

Tabela 120. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane težine ispitanika

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 70 kg	163	52,2	324	52,9	487	52,7
> 70 kg	149	47,8	288	47,1	437	47,3
Ukupno	312	100	612	100	924	100
$\chi^2=0,04$	p=0,841		OR=1,03		95% CI 0,78-1,35	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

U tabeli 121 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu visine ispitanika.

Tabela 121. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane visine ispitanika.

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,68 m	168	53,8	313	51,1	481	52,1
> 1,68 m	144	46,2	299	48,9	443	47,9
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=0,60	p=0,437		OR=0,90		95% CI 0,68-1,18	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

U tabeli 122 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane BMI 25 (medijana i granica gojaznosti). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane BMI, tj granice gojaznosti.

Tabela 122. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na vrednost medijane BMI i granice gojaznosti

BMI (kg/m^2)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25 kg/m^2	166	53,2	310	50,7	476	51,5
> 25 kg/m^2	146	46,8	302	49,3	448	48,5
Ukupno	312	100	612	100	924	100
χ^2=0,54	p=0,463		OR=0,90		95% CI 0,69-1,19	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,6% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 1043 ispitanika. U tabeli 123 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na to da li je ispitanica bilo kada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanica bilo kada bila trudna.

Tabela 123. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na to da li je ispitanica bilo kada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	32	11,9	59	11,0	91	11,3
Da	238	88,1	476	89,0	714	88,7
Ukupno	270	100	535	100	805	100
χ^2=0,12	p=0,727		OR=0,92		95% CI 0,58-1,46	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22.8% ispitanika					

U tabeli 124 je prikazana distribucija svih obolelih i kontrola u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na broj trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće.

Tabela 124. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	158	66,1	322	67,8	480	67,2
> 2 trudnoće	81	33,9	153	32,2	234	32,8
Ukupno	239	100	475	100	714	100
χ^2=0,20	p=0,652		OR=1,08		95% CI 0,78-1,50	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 31,5% ispitanika					

U tabeli 125 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno jedno ili nijedno dete i više od jednog živorođenog deteta. U našoj studiji su 452 (43.3%) ispitanice imale dva živorođena deteta, a jedno 162 (21,9%) ispitanice. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na broj živorođene dece prema živorođenim jednim ili nijednim detetom i više od jednog živorođenog deteta.

Tabela 125. Distribucija svih obolelih i kontrola u odnosu prema živorođenim jednim ili nijednim detetom i više od jednog živorođenog deteta

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 živorođeno dete	63	26,5	99	21,2	162	23,0
> 1 živorođeno dete	175	73,5	368	78,8	543	77,0
Ukupno	238	100	467	100	705	100
χ^2=2,48	p=0,116		OR=0,75		95% CI 0,52-1,08	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 32,4% ispitanika					

U tabeli 126 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na menarhu posle 12. godine. U našoj studiji je 57,4% ispitanika imalo menarhu posle 12. godine (medijana 13 godina). Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na menarhu posle 12. godine.

Tabela 126. Distribucija svih obolelih i kontrola u odnosu na menarhu posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	65	24,1	155	29,1	220	27,4
> 12 godina	205	75,9	378	70,9	583	72,6
Ukupno	270	100	533	100	803	100
χ^2=2,26	p=0,133		OR=1,29		95% CI 0,92-1,81	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,0% ispitanika					

U tabeli 127 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa.

Tabela 127. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	24	8,9	57	10,7	81	10,1
Da	246	91,1	476	89,3	722	89,9
Ukupno	270	100	533	100	803	100
χ^2=0,64	p=0,744		OR=1,23		95% CI 0,74-2,03	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,0% ispitanika					

U tabeli 128 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 128. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	223	82,9	432	81,4	655	81,9
Da	46	17,1	99	18,6	145	18,1
Ukupno	269	100	531	100	800	100
χ^2=0,29	p=0,592		OR=0,90		95% CI 0,61-1,32	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,3% ispitanika					

U tabeli 129 je prikazana distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na dužinu upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci). Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće duže koristili kontraceptivna sredstva. (OR 3,53, p<0,05).

Tabela 129. Distribucija svih obolelih sa PTMC i njihovih kontrola u odnosu na dužinu upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci)

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 60 meseci	34	73,9	90	90,9	124	85,5
> 60 meseci	12	26,1	9	9,1	21	14,5
Ukupno	46	100	99	100	145	100
χ^2=7,32	**p=0,007**		OR=3,53		95% CI 1,36-9,13	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 130 su prikazane varijable koje su pokazale statističku značajnost prema hi kvadrat testu u anamnestičkoj studiji svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola.

Faktori rizika za PTMC kod operisanih od benignih oboljenja štitaste žlezde su: opsežniji tip operacije (OR 1,40, 95% CI 1,07-1,83, p<0,05), viša vrednost TSH (OR 1,30, 95% CI 1,01-1,68, p<0,05), podatak o sadašnjem prebivalištu na endemskom području (OR 1,64, 95% CI 1,07-2,52, p<0,05), podatak iz lične anamneze o limfomu (OR 7,94, 95% CI 0,88-71,30, p<0,05), podatak iz porodične anamneze o više od jednog člana uže familije sa karcinomom štitaste žlezde (OR 7,97, 95% CI 0,89-71,65, p<0,05) i duže korišćenje kontraceptivnih sredstava (OR 3,53, 95% CI 1,36-9,13, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde su: veća težina štitaste žlezde (OR 0,66, 95% CI 0,52-0,84, p<0,05), retrosternalna propagacija štitaste žlezde (OR 0,47, 95% CI 0,31-0,73, p<0,05),

dugogodišnje benigno oboljenje štitaste žlezde (OR 0,74, 95% CI 0,56-0,96, p<0,05), viša vrednost tireoglobulina (OR 0,71, 95% CI 0,51-0,99, p<0,05) i krvna grupa AB (OR 0,48, 95% CI 0,26-0,91, p<0,05).

Tabela 130. Varijable koje su pokazale statističku značajnost prema hi kvadrat testu u anamnestičkoj studiji svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola

Varijabla	N	OR	p
Tip operacije (TT/HT)	1209	1,40	<0,05
Ukupna težina štitaste žlezde (>35/≤35g)	1149	0,66	<0,05
Retrosternalna propagacija štitaste žlezde (Da/Ne)	1209	0,47	<0,05
Dužina trajanja osnovne bolesti (>10/≤10 godina)	1209	0,74	<0,05
Vrednost TSH (>0,95/≤0,95mU/L)	1102	1,30	<0,05
Vrednost Tg (>77.5/≤77.5µg/L)	641	0,71	<0,05
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	1209	1,64	<0,05
U ličnoj anamnezi podatak o limfomu (Da/Ne)	924	7,94	<0,05
Podatak u porodičnoj anamnezi o više od jednog člana familije sa karcinomom štitaste žlezde (Da/Ne)	927	7,97	<0,05
Krvna grupa AB (Da/Ne)	807	0,48	<0,05
Varijable karakteristične za žene			
Duža upotreba kontraceptivnih sredstava (>60/≤60 meseci)	145/145	3,53	<0,05

Univarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 131 su prikazani rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola. Obeležja posmatranja koja su karakteristična samo za ženski pol nisu analizirana sa ULRA.

Prema ULRA, faktori rizika za PTMC kod operisanih od benignog oboljenja štitaste žlezde su: opsežniji tip operacije (OR 1,40, 95% CI 1,07-1,83, p<0,05), viša vrednost TSH (OR 1,30, 95% CI 1,01-1,68, p<0,05), podatak o sadašnjem prebivalištu na endemskom podučju (OR 1,64, 95% CI 1,07-2,52, p<0,05), podatak iz lične anamneze o

limfomu (OR 7,94, 95% CI 0,88-71,30, p<0,10) i podatak iz porodične anamneze o više od jednog člana uže familije sa karcinomom štitaste žlezde (OR 7,97, 95% CI 0,89-71,65, p<0,10).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde su: (OR 0,66, 95% CI 0,52-0,84, p<0,05), retrosternalna propagacija štitaste žlezde (OR 0,47, 95% CI 0,31-0,73, p<0,05), dugogodišnje benigno oboljenje štitaste žlezde (OR 0,74, 95% CI 0,56-0,96, p<0,05), viša vrednost tireoglobulina (OR 0,71, 95% CI 0,51-0,99, p<0,05) i krvna grupa AB (OR 0,48, 95% CI 0,26-0,91, p<0,05).

Varijable koje su bile blizu statističke značajnosti na nivou p<0,10 su izloženost jonizujućem zračenju (OR 1,63, 95% CI 0,90-2,95, p=0,105) i krvna grupa O (OR 1,27, 95% CI 0,94-1,71, p=0,122).

Tabela 131. Rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji svih obolelih od PTMC i njihovih kontrola

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	1209	0,92	0,65-1,30	0,636
Starost (>45/≤45 godina)	1209	1,09	0,84-1,41	0,511
Tip operacije (TT/HT)	1209	1,40	1,07-1,83	**0,015**
Ukupna težina štitaste žlezde (>35/≤35g)	1149	0,66	0,52-0,84	**0,001**
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	1209	0,47	0,31-0,73	**0,001**
Recidivantna struma (Da/Ne)	1209	0,97	0,55-1,73	0,922
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	1209	0,74	0,56-0,96	**0,025**
Preoperativna primena radiojoda – samo ispitanici sa hipertireozom (Da/Ne)	336/ 336	2,00	0,28-14,29	0,487
Vrednost TSH (>0,95/≤0,95 mU/L)	1102	1,30	1,01-1,68	**0,039**
Vrednost Tr-Ab (>1,75/≤1,75 IU/L)	230	1,16	0,66-2,07	0,603
Vrednost At-TPO (>35,0/≤35,0 IU/mL)	645	1,21	0,86-1,70	0,271
Vrednost Tg (>77,5/≤77,5 µg/L)	641	0,71	0,51-0,99	**0,046**
Vrednost At-Tg (>20,0/≤20,0 IU/mL)	677	1,00	0,72-1,38	0,978

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Život na endemskom području u detinjstvu (Da/Ne)	932	1,17	0,77-1,79	0,457
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	1209	1,64	1,07-2,52	**0,023**
Lična anamneza - malignitet druge lokalizacije (Da/Ne)	924	1,35	0,78-2,34	0,279
Lična anamneza – limfom (Da/Ne)	924	7,94	0,88-71,30	***0,064***
Porodična anamneza – karcinom štitaste žlezde (Da/Ne)	927	1,28	0,55-2,98	0,575
Porodična anamneza – više od jednog člana familije sa karcinomom štitaste žlezde (Da/Ne)	927	7,97	0,88-71,65	***0,064***
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	929	1,63	0,90-2,95	*0,105*
Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (Da/Ne)	929	1,26	0,70-2,28	0,440
Hipertenzija (Da/Ne)	929	1,17	0,89-1,54	0,274
Dijabetes tip 2 (Da/Ne)	929	1,12	0,73-1,70	0,606
Lečena anemija (Da/Ne)	929	1,26	0,89-1,78	0,186
Hemioterapija (Da/Ne)	929	1,77	0,68-4,63	0,245
Krvna grupa AB (Da/Ne)	807	0,48	0,26-0,91	**0,024**
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	807	1,27	0,94-1,71	0,122
Rezus faktor (Pozitivan/Negativan)	807	1,03	0,69-1,54	0,878
Pušački status – bilo kada (Da/Ne)	807	1,16	0,88-1,53	0,282
Težina (>70/≤70 kg)	924	1,03	0,78-1,35	0,841
Visina (>1,68/≤1,68 m)	924	0,90	0,68-1,18	0,437
BMI (>25/≤25 kg/m^2)	924	0,90	0,69-1,19	0,463

Multivarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 132 su prikazani rezultati MLRA za obeležja posmatranja za obolele od PTMC i njihove kontrole koja su bila značajna na nivou p<0,10 sa najnižom kompletnošću podataka za varijablu krvna grupa AB (67%). Varijabla retrosternalna propagacija nije uključena u analizu zbog teoretske neosnovanosti i nemogućnosti tumačenja rezultata. Podatak o limfomu i više članova familije sa karcinomom štitaste žlezde takođe nije uključena zbog malog broja ispitanika sa ovim obeležjem (samo po 5), a varijabla tireoglobulin nije uključena zbog visoke nekompletnosti podataka (samo 53%).

Prema rezultatima MLRA nezavisni faktor rizika za PTMC kod operisanih od benignog oboljenja štitaste žlezde je opsežnija operacija (OR 1,52, 95% CI 1,05-2,20, p<0,05), dok su nezavisni protektivni faktori za PTMC veća težina štitaste žlezde (OR 0,67, 95% CI 0,48-0,94, p<0,05) i krvna grupa AB (OR 0,44, 95% CI 0,21-0,89, p<0,05).

Tabela 132. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja za obolele od PTMC i njihove kontrole (p<0,10, N=67%-100%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	1209	1,52	1,05-2,20	**0,026**
Ukupna težina štitaste žlezde (>35/≤35 g)	1149	0,67	0,48-0,94	**0,019**
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	1209	0,78	0,56-1,10	0,156
TSH medijana (>0,95/≤0,95 mU/L)	1102	1,30	0,94-1,79	0,109
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	1209	1,74	0,96-3,17	0,069
Krvna grupa AB (Da/Ne)	807	0,44	0,21-0,89	**0,023**

U tabeli 133 su prikazani rezultati MLRA za varijable koje imaju kompletnost podataka preko 91%. U ovaj model MLRA nije uključena varijabla retrosternalna propagacija iz već pomenutih razloga. Prema rezultatu ove MLRA nezavisni faktor rizika za PTMC kod operisanih od benignog oboljenja štitaste žlezde je opsežnija operacija (OR 1,51, 95% CI 1,10-2,05, p<0,05) i podatak o sadašnjem prebivalištu na endemskom

području (OR 1,68, 95% CI 1,07-2,62, p<0,05), dok je nezavisni protektivni faktor za PTMC veća težina štitaste žlezde (OR 0,65, 95% CI 0,50-0,86, p<0,05).

Tabela 133. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja za obolele od PTMC i njihove kontrole (p<0,10, N>90%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	1209	1,51	1,10-2,05	**0,010**
Ukupna težina štitaste žlezde (>35/≤35g)	1149	0,65	0,50-0,86	**0,003**
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	1209	0,76	0,58-1,01	0,062
TSH medijana (>0,95/≤0,95mU/L)	1102	1,27	0,98-1,66	0,072
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	1209	1,68	1,07-2,62	**0,024**

4.4 Anamnestička studija osoba operisanih zbog polinodozne strume

U grupi ispitanika sa polinodoznom strumom je bilo 121 obolelih sa PTMC i duplo više kontrola (242) što čini ukupno 363 ispitanika.

Pol

Na tabeli 134 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog polinodozne strume. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 134. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema polu

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	15	12,4	30	12,4	45	12,4
Žene	106	87,6	212	87,6	318	87,6
Ukupno	121	100	242	100	363	100
Napomena	Nema nedostajućih podataka, mečovani po polu slučajno					

Uzrast

Na tabeli 135 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije. Najmlađi ispitanik je imao 15 godina, dok je najstariji imao 81 godinu. Prosečna godina starosti ispitanika je bila približno 55 godina, a prema medijani 57 godine.

Tabela 135. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod osoba operisanih zbog polinodozne strume (u godinama)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
54,8	13,3	57,0	46,0-64,0	15	81	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Na tabeli 136 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema starosnim grupama kod osoba operisanih zbog polinodozne strume. Najviše obolelih ima u starosnoj grupi 61-70, dok je kontrola najviše bilo u starosnoj grupi 51-60 godina. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu kod osoba operisanih zbog polinodozne strume.

Tabela 136. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	1	0,8	4	1,7	5	1,4
21-30	4	3,3	8	3,3	12	3,3
31-40	15	12,4	26	10,7	41	11,3
41-50	21	17,4	48	19,8	69	19,0
51-60	28	23,1	68	28,1	96	26,4
61-70	36	29,8	61	25,2	97	26,7
71-80	15	12,4	26	10,7	41	11,3
80+	1	0,8	1	0,4	2	0,6
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=2,68	p=0,913					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Na tabeli 137 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema uzrastu.

Tabela 137. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema starosnim grupama ≤45 i >45 godina

Starosne grupe prema TNM	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	31	25,6	56	23,1	87	24,0
>45 godina	90	74,4	186	76,9	276	76,0
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=0,27	p=0,602		OR=0,87		95% CI 0,53-1,45	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Na tabeli 138 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije kod operisanih zbog polinodozne strume. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na opsežnost operacije.

Tabela 138. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema opsežnosti operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	23	19,0	66	27,3	89	24,5
TT	98	81,0	176	72,7	274	75,5
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=2,98	p=0,084		OR=1,60		95% CI 0,94-2,73	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Težina štitaste žlezde

U tabeli 139 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije. Prosečna težina štitaste žlezde je bila 63,5 grama, dok je medijana bila 41 gram.

Tabela 139. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola kod osoba operisanih zbog polinodozne strume (u gramima).

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
63,5	64,2	41,0	24,0-78,0	2,0	563,0	12
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25, do 75, percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 140 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog polinodozne strume, u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani (41 gram). Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali veću težinu štitaste žlezde u odnosu na kontrole (OR 0,57, $p<0,05$).

Tabela 140. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema ukupnoj težini štitaste žlezde (41 gram)

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 41 g	72	59,5	105	45,7	177	50,4
> 41 g	49	40,5	125	54,3	174	49,6
Ukupno	121	100	230	100	351	100
χ^2=6,09	**p=0,018**		OR=0,57		95% CI 0,37-0,89	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 3,3% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 141 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Oboleleli sa PTMC, kod osoba operisanih zbog polinodozne strume, su statistički značajno ređe imali retrosternalnu propagaciju štitaste žlezde u odnosu na kontrole (OR 0,52, p<0,05).

Tabela 141. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema prisustvu retrosternalne propagacije

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	102	84,3	178	73,6	280	77,1
Da	19	15,7	64	26,4	83	22,9
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=5,28	**p=0,022**		OR=0,52		95% CI 0,29-0,91	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

Tabela 142. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema prisustvu recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	112	92,6	221	91,3	333	91,7
Da	9	7,4	21	8,7	30	8,3
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=0,16	p=0,686		OR=0,85		95% CI 0,38-1,91	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 142 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola u odnosu na prisustvo recidivantne strume kod osoba operisanih zbog polinodozne strume. Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo recidivantne strume.

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 143 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja (u godinama), kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$). Prosečna dužina trajanja bolesti je bila 9,5 godina, dok je medijana bila 6,0 godina.

Tabela 143. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja, kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume (u godinama)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
9,5	9,8	6,0	2,0-13,0	1	61	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Tabela 144. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja.

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 10 godina	91	75,2	149	61,6	240	66,1
> 10 godina	30	24,8	93	38,4	123	33,9
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=6,70	**p=0,010**		OR=0,53		95% CI 0,32-0,86	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 144 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja. Korišćen je

desetogodišnji period, a ne vrednost medijane, kako bi se pokazao uticaj dugogodišnje strume. Oboleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali dugogodišnju strumu nego kontrole operisane zbog polinodozne strume (OR 0,53, p<0,05).

Preoperativna primena radiojoda

Prikaz distribucije obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema preoperativnoj primeni radiojodom nije moguća obzirom da se kod ovog tipa oboljenja ne koristi radiojod.

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

U tabeli 145 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001). Vrednost TSH kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema medijani je 0,83 mU/L.

Tabela 145. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume (mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
1,11	1,44	0,83	0,38-1,40	0,00	17,6	40
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 146 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost TSH.

Tabela 146. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	21	20	67	30,7	88	27,2
0,4-4,0 mU/L	82	78,1	148	67,9	230	71,2
> 4,0 mU/L	2	1,9	3	1,4	5	1,5
Ukupno	105	100	218	100	323	100
χ^2=4,16	p=0,125					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 11% ispitanika					

U tabeli 147 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane TSH (0,83 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane TSH.

Tabela 147. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane TSH (0,83 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,83 mU/L	48	45,7	114	52,3	162	50,2
> 0,83 mU/L	57	54,3	104	47,7	161	49,8
Ukupno	105	100	218	100	323	
χ^2=1,23	p=0,268		OR=1,30		95% CI 0,81-2,08	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 11% ispitanika					

Antitela na TSH receptore (TrAb)

U tabeli 148 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena

normalna raspodela podataka (p<0,001). Obzirom da se ova analiza ne koristi rutinski kod pacijenata sa polinodoznom strumom podatak o ovoj varijabli nedostaje kod 87,1% ispitanika sa polinodoznom strumom te nije dalje analizirana.

Tabela 148. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
0.60	0.41	0.43	0.30-0.90	0.1	2.0	316
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

U tabeli 149 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001). Obzirom da se ova analiza ne koristi rutinski kod pacijenata sa polinodoznom strumom podatak o ovoj varijabli nedostaje kod 46,3% ispitanika sa polinodoznom strumom.

Tabela 149. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
38,3	92,3	10,0	1,8-24,3	0,01	692,0	168
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 150 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti referentne vrednosti At-TPO (35,0 IU/mL). Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti At-TPO.

Tabela 150. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnoj vrednosti za At-TPO (35,0 IU/mL)

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 35,0 IU/ml	44	74,6	109	80,1	153	78,5
> 35,0 IU/ml	15	25,4	27	19,9	42	21,5
Ukupno	59	100	136	100	195	100
χ^2=0,76	p=0,385		OR=1,38		95% CI 0,67-2,83	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 46,3% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

U tabeli 151 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001). Kod pacijenata sa polinodoznom strumom se ne određuje rutinski Tg te samim time nedostaje 47,7% podataka za ovu varijablu.

Tabela 151. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
140,2	182,7	86,0	27,0-180,1	0,2	1000,0	173
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 152 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 µg/L). Između obolelih sa

PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost Tg.

Tabela 152. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 µg/L)

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40,0 µg/L	22	40,0	45	33,3	67	35,3
> 40,0 µg/L	33	60,0	90	66,7	123	64,7
Ukupno	55	100	135	100	190	100
χ^2=0,76	p=0,383		OR=0,75		95% CI 0,39-1,43	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 47,7% ispitanika					

U tabeli 153 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane Tg (86,0 µg/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane Tg.

Tabela 153. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema medijani Tg (86,0 µg/L)

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 86,0 µg/L	31	56,4	64	47,4	95	50,0
> 86,0 µg/L	24	43,6	71	52,6	98	50,0
Ukupno	55	100	135	100	190	100
χ^2=1,25	p=0,263		OR=0,70		95% CI 0,37-1,31	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 47,7% ispitanika					

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 154 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$). Kod pacijenata sa polinodoznom strumom se rutinski ne određuje At-Tg te samim time nedostaje 44,9% podataka za ovu varijablu.

Tabela 154. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
68,6	221,6	20,0	9,7-31,2	0,10	2475,0	163
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 155 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednost At-Tg.

Tabela 155. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL)

At-Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20,0 IU/mL	45	70,3	77	56,6	122	61,0
> 20,0 IU/mL	19	29,7	59	43,4	78	39,0
Ukupno	64	100	136	100	200	100
χ^2=3,43	p=0,064		OR=0,55		95% CI 0,29-1,04	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 44,9% ispitanika					

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

U tabeli 156 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su visoko statistički značajno češće živela u endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 158 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 157,70, p<0,001).

Tabela 156. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	15	44,1	249	99,2	264	92,6
Da	19	55,9	2	0,8	21	7,4
Ukupno	34	100	251	100	285	100
χ^2=133,12	**p=0,000**		OR=157,70		95% CI 33,56-741,07	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,5% ispitanika					

Tabela 157. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	109	90,1	226	93,4	335	92,3
Da	12	9,9	16	6,6	28	7,7
Ukupno	121	100	242	100	363	100
χ^2=1,24	p=0,266		OR=1,56		95% CI 0,71-3,40	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 157 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o sadašnjem prebivalištu na endemskom području.

U tabeli 158 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema životu na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o životu na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 158. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema životu na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	84	89,4	167	87,4	251	88,1
Da	10	10,6	24	12,6	34	11,9
Ukupno	94	100	191	100	285	100
χ^2=0,22	p=0,637		OR=0,83		95% CI 0,38-1,81	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,5% ispitanika					

U tabeli 159 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu, za pacijente koji su živeli na endemskom području u detinjstvu (ukupno 26 ispitanika, od kojih za osam ovaj podatak nedostaje). Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$). Dužina života na endemskom području u detinjstvu je prema medijani bila preko 20 godina.

Tabela 159. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost dužine života na endemskom području u detinjstvu, kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume koje su živele na takvom području

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
33,6	23,1	23,5	16,0-54,2	1	72	8
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 160 je prikazans distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema dužini života na endemskom području u detinjstvu prema približnoj vrednosti medijane (23 godine). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 160. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema dužini života na endemskom području u detinjstvu

Dužina života na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 23 godine	88	95,7	176	95,1	264	95,3
> 23 godine	4	4,3	9	4,9	13	4,7
Ukupno	92	100	185	100	277	100
χ^2=0,04	p=0,848		OR=0,89		95% CI 0,27-2,97	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,7% ispitanika					

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti

U tabeli 161 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije.

Tabela 161. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema pozitivnoj ličnoj anamnezi za malignitet druge lokalizacije

Lična anamneza - malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	86	92,5	179	93,7	265	93,3
Da	7	7,5	12	6,3	19	6,7
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=0,16	p=0,694		OR=1,21		95% CI 0,46-3,19	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

U tabeli 162 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze.

U tabeli 163 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu pozitivnu ličnu anamnezu za limfom. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za limfom.

Tabela 162. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nema	86	92,5	179	93,7	265	93,3
Dojka	1	1,1	6	3,1	7	2,5
Grlić materice	1	1,1	3	1,6	4	1,4
Limfom	2	2,2	1	0,5	3	1,1
Jajnik	1	1,1	1	0,5	2	0,7
Pršljen ili švanom	1+1	2,2	0	0	2	0,7
Mozak	0	0	1	0,5	1	0,4
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=7,64	p=0,366					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Tabela 163. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za limfom

Limfom	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	91	97,8	190	99,5	281	98,9
Da	2	2,2	1	0,5	3	1,1
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=1,58	p=0,208		OR=4,18		95% CI 0,37-46,65	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U tabeli 164 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde.

Tabela 164. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde

Porodična anamneza - karcinom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	89	95,7	186	97,4	275	96,8
Da	4	4,3	5	2,6	9	3,2
Ukupno	93	100	191	100	284	100
Fišer	p=0,481		OR 1,67		95% CI 0,44-6,38	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

U tabeli 165 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu člana familije sa karcinomom štitaste žlezde

Tabela 165. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde

Član familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Niko	89	95,7	186	97,4	275	96,8
Majka	1	1,1	1	0,5	2	0,7
Otac	0	0	3	1,6	3	1,1
Sestra	0	0	1	0,5	1	0,4
Brat	0	0	0	0	0	0
Više članova	3	3,2	0	0	3	1,1
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=8,40	p=0,078					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Obzriom da je najveći broj obolelih sa PTMC imalo više od jednog člana familije sa karcinomom štitaste žlezde ova varijabla je posebno analizirana. Rezultati su prikazani u tabeli 166. Obzirom da nije postojala nijedna kontrola sa ovim podatkom rezultat ove analize treba uzeti sa rezervom (OR 0,32, p<0,05).

Tabela 166. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema podatku o više od jednog člana familije sa karcinomom štitaste žlezde

Više članova familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	90	96,8	191	100	281	98,9
Da	3	3,2	0	0	3	1,1
Ukupno	93	100	191	100	284	100
Fišer	**p=0,034**		OR=0,32		95% CI 0,27-0,38	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Jonizujuće zračenje

Tabela 167. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema izloženosti jonizujućem zračenju

Izloženost jonizujućem zračenju	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	85	91,4	186	97,4	271	95,4
Da	8	8,6	5	2,6	13	4,6
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=5,13	**p=0,024**		OR=3,50		95% CI 1,11-11,02	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

U grupi pacijenata sa polinodoznom strumom 13 (4,6%) ispitanika bilo je izloženo jonizujućem zračenju (u terapijske svrhe ili kao profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na

podatak o izloženosti jonizujućem zračenju prikazana je u tabeli 167. Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće bili izloženi jonizujućem zračenju (OR 3,50, p<0,05).

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

U grupi pacijenata sa polinodoznom strumom 17 (6.0%) ispitanika je bilo izloženo hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalna izloženost). U tabeli 168 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima.

Tabela 168. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	85	91,4	182	95,3	267	94,0
Da	8	8,6	9	4,7	17	6,0
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=1,68	p=0,195		OR=1,90		95% CI 0,71-5,10	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod % ispitanika					

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U grupi pacijenata sa polinodoznom strumom 143 (50,4%) ispitanika je imalo hipertenziju. U tabeli 169 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije. Između obolelih i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi

Tabela 169. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema hipertenziji

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	46	49,5	95	49,7	141	49,6
Da	47	50,5	96	50,3	143	50,4
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=0,002	p=0,965		OR=1,01		95% CI 0,62-1,66	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Dijabetes tip 2

U grupi pacijenata sa polinodoznom strumom 49 (17,3%) pacijenata je imalo dijabetes tip 2. U tabeli 170 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema podatku o dijabetesu tip 2. Između obolelih i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi.

Tabela 170. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi

Dijabetes tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	77	82,8	158	82,7	235	82,7
Da	16	17,2	33	17,3	49	17,3
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=0,00	p=0,988		OR=0,995		95% CI 0,52-1,92	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

U tabeli 171 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u

terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Tabela 171. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema korišćenju Metformina u terapiji dijabetesa tip 2

Metformin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	1	6,2	3	10,0	4	8,7
Da	15	93,8	27	90,0	42	91,3
Ukupno	16	100	30	100	46	100
χ^2=0,18	p=0,667		OR=1,67		95% CI 0,16-17,47	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 6,1% ispitanika koji imaju dijabetes					

U tabeli 172 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema podatku o korišćenju insulina.

Tabela 172. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema korišćenju insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2

Insulin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	14	87,5	27	90,0	41	89,1
Da	2	12,5	3	10,0	5	10,9
Ukupno	16	100	30	100	46	100
χ^2=0,07	p=0,795		OR=1,29		95% CI 0,19-8,61	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 6,1% ispitanika koji imaju dijabetes					

Lečena anemija

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije je prikazano u tabeli 173. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije.

Tabela 173. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	79	84,9	158	82,7	237	83,5
Da	14	15,1	33	17,3	47	16,5
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=0,22	p=0,636		OR=0,85		95% CI 0,43-1,68	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Hemioterapija

Tabela 174. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema podatku o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga

Hemioterapija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	91	97,8	187	97,9	278	97,9
Da	2	2,2	4	2,1	6	2,1
Ukupno	93	100	191	100	284	100
χ^2=0,001	p=0,975		OR=1,03		95% CI 0,18-5,71	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,8% ispitanika					

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga je

prikazano u tabeli 174. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga.

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 175 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na ABO tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ABO tip krvne grupe.

Tabela 175. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na ABO tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	30	38,5	56	34,1	86	35,5
A	29	37,2	67	40,9	96	39,7
B	16	20,5	30	18,3	46	19,0
AB	3	3,8	11	6,7	14	5,8
Ukupno	78	100	164	100	242	100
χ^2=1,34	p=0,719					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 33,3% ispitanika					

U tabeli 176 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na AB tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na AB tip krvne grupe.

U tabeli 177 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na O krvnu grupu ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na O krvnu grupu ispitanika.

Tabela 176. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na AB tip krvne grupe

Krvna grupa AB	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	75	96,2	153	93,9	238	94,2
Da	3	3,8	11	6,7	14	5,8
Ukupno	78	100	164	100	242	100
χ^2=0,79	p=0,373		OR=0,56		95% CI 0,15-2,05	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 33,3% ispitanika					

Tabela 177. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na O tip krvne grupe

Krvna grupa 0	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	48	61,5	108	65,9	156	64,5
Da	30	38,5	56	34,1	86	35,5
Ukupno	78	100	164	100	242	100
χ^2=0,43	p=0,512		OR=1,20		95% CI 0,69-2,11	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 33,3% ispitanika					

Tabela 178. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	14	18,7	24	14,9	38	16,1
Pozitivan	61	81,3	137	85,1	198	83,9
Ukupno	75	100	161	100	236	100
χ^2=0,54	p=0,464		OR=0,76		95% CI 0,37-1,58	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 35,0% ispitanika					

U tabeli 178 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema rezuz faktoru ispitanika.

Pušački status

U tabeli 179 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 179. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	53	57,0	106	55,8	159	56,2
Bivši pušač	19	20,4	35	18,4	54	19,1
Pušač	21	22,6	49	25,8	70	24,7
Ukupno	93	100	190	100	283	100
χ^2=0,41	p=0,815					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,0% ispitanika					

U tabeli 180 je je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio.

Tabela 180. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	53	57,0	106	55,8	159	56,2
Bivši pušač ili pušač	40	43,0	84	44,2	124	43,8
Ukupno	93	100	190	100	283	100
χ^2=0,04	p=0,848		OR=0,95		95% CI 0,58-1,57	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,0% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 181 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu nije nađena normalna distirbucija ($p<0,05$). Ova grupa ispitanika je prema medijani imala težinu 70 kg, visinu 1,68 m i BMI 25.

Tabela 181. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	73,4	13,1	70,0	65,0-80,0	42,0	128,0	81
Visina (m)	1,68	0,08	1,68	1,64-1,72	1,48	1,96	
BMI	25,8	4,2	25,0	23,0-28,3	14,5	42,2	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 182 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema medijani težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema medijani težine ispitanika.

Tabela 182. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane težine ispitanika

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 70 kg	52	55,9	91	48,1	143	50,7
> 70 kg	41	44,1	98	51,9	139	49,3
Ukupno	93	100	189	100	282	100
χ^2=1,50	p=0,220		OR=0,73		95% CI 0,44-1,21	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,3% ispitanika					

U tabeli 183 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu visine ispitanika.

Tabela 183. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na vrednost medijane visine ispitanika

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,68 m	54	58,1	103	54,5	157	55,7
> 1,68 m	39	41,9	86	45,5	125	44,3
Ukupno	93	100	189	100	282	100
χ^2=0,32	p=0,571		OR=0,86		95% CI 0,52-1,43	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,3% ispitanika					

U tabeli 184 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane BMI 25. Između obolelih sa PTMC i

kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema vrednosti medijane BMI, tj granice gojaznosti.

Tabela 184. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema vrednosti medijane BMI i granice gojaznosti

BMI	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25	51	54,8	90	47,6	141	50,0
> 25	42	45,2	99	52,4	141	50,0
Ukupno	93	100	189	100	282	100
χ^2=1,30	p=0,254		OR=0,75		95% CI 0,46-1,23	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,3% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 318 ispitanika. U tabeli 185 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema tome da li je ispitanica bilo kada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema tome da li je ispitanica bilo kada bila trudna.

Tabela 185. Distribucija obolelih obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema tome da li je ispitanica bilo kada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	9	10,8	13	7,6	22	8,7
Da	74	89,2	157	92,4	231	91,3
Ukupno	83	100	170	100	253	100
χ^2=0,72	p=0,397		OR=0,68		95% CI 0,28-1,66	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 20,4% ispitanika					

U tabeli 186 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na broj trudnoća (dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće).

Tabela 186. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema podatku o broju trudnoća (dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće)

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	48	64,9	112	71,3	160	69,3
> 2 trudnoće	26	35,1	45	28,7	71	30,7
Ukupno	74	100	157	100	231	100
χ^2=0,99	p=0,320		OR=1,35		95% CI 0,75-2,43	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 27,4% ispitanika					

U tabeli 187 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno jedno ili nijedno dete i više od jednog živorođenog deteta. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na broj živorođene dece prema živorođenim jednim ili nijednim detetom i više od jednog živorođenog deteta.

Tabela 187. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na broj živorođene dece

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 živorođeno dete	24	32,9	36	22,9	60	26,1
> 1 živorođeno dete	49	67,1	121	77,1	170	73,9
Ukupno	73	100	157	100	230	100
χ^2=2,56	p=0,110		OR=0,61		95% CI 0,33-1,12	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 27,7% ispitanika					

U tabeli 188 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema menarhi posle 12. godine. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema menarhi posle 12. godine

Tabela 188. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema menarhi posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	24	28,9	51	30,2	75	29,8
> 12 godina	59	71,1	118	69,8	177	70,2
Ukupno	83	100	169	100	252	100
χ^2=0,04	p=0,837		OR=1,06		95% CI 0,60-1,89	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 20,8% ispitanika					

U tabeli 189 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa.

Tabela 189. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	7	8,4	18	10,7	25	10,0
Da	76	91,6	150	89,3	226	90,0
Ukupno	83	100	168	100	251	100
χ^2=0,32	p=0,570		OR=1,30		95% CI 0,52-3,26	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,1% ispitanika					

U tabeli 190 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 190. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	64	77,1	143	85,6	207	82,8
Da	19	22,9	24	14,4	43	17,2
Ukupno	83	100	167	100	250	100
χ^2=2,83	p=0,093		OR=1,77		95% CI 0,91-3,46	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 21,4% ispitanika					

U tabeli 191 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume nije postojala statistički značajna razlika prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Tabela 191. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 60 meseci	15	78,9	20	83,3	35	81,4
> 60 meseci	4	21,1	4	16,7	8	18,6
Ukupno	19	100	24	100	43	100
χ^2=0,14	p=0,714		OR=1,33		95% CI 0,29-6,21	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 192 su prikazane varijable koje su pokazale statističku značajnost prema hi kvadrat testu u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume.

Faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog polinodozne strume je podatak o izloženost jonizujućem zračenju (OR 3,50, 95% CI 1,1-11,02, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog polinodozne strume su: veća težina štitaste žlezde (OR 0,57, 95% CI 0,37-0,89, p<0,05), retrosternalna propagacija štitaste žlezde (OR 0,52, 95% CI 0,29-0,91, p<0,05) i dugogodišnja struma (OR 0,53, 95% CI 0,32-0,86, p<0,05).

Tabela 192. Varijable koje su pokazale statističku značajnost prema hi kvadrat testu u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume

Varijabla	N	OR	p
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>41/≤41g)	351	0,57	p<0,05
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	363	0,52	p<0,05
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	363	0,53	p<0,05
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	284	3,50	p<0,05

Univarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 193 su prikazani rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume. Obeležja posmatranja koja su karakteristična samo za ženski pol nisu analizirana sa ULRA.

Tabela 193. Rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	363	1,00	0,52-1,94	1,0
Starost (>45/≤45 godina)	363	0,87	0,53-1,45	0,602
Tip operacije (TT/HT)	363	1,60	0,94-2,73	***0,086***
Ukupna težina štitaste žlezde (>41/≤41g)	351	0,57	0,37-0,89	**0,014**
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	363	0,52	0,29-0,91	**0,023**
Recidivantna struma (Da/Ne)	363	0,85	0,38-1,91	0,686
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	363	0,53	0,32-0,86	**0,010**
TSH medijana (>0,83/≤0,83mU/L)	323	1,30	0,82-2,08	0,268
At-TPO referentna (>35.0/≤35.0IU/mL)	195	1,38	0,67-2,83	0,386
Tg medijana (>86,0/≤86,0µg/L)	190	0,70	0,37-1,31	0,264
At-Tg referentna (>20.0/≤20.0IU/mL)	200	0,55	0,29-1,04	***0,066***
Život na endemskom području u detinjstvu (Da/Ne)	285	0,83	0,38-1,81	0,637
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	363	1,56	0,71-3,40	0,269
Lična anamneza - Malignitet druge lokalizacije (Da/Ne)	284	1,21	0,46-3,19	0,694
Lična anmneza – Limfom (Da/Ne)	284	4,18	0,37-46,65	0,246
Porodična anamneza – karcinom štitaste žlezde (Da/Ne)	284	1,67	0,44-6,38	0,452
Porodična anamneza – više članova sa karcinomom štitaste žlezde (Da/Ne)	284	-	-	0,999
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	284	3,50	1,11-11,02	**0,032**
Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (Da/Ne)	284	1,90	0,71-5,10	0,201
HTA (Da/Ne)	284	1,01	0,62-1,66	0,965
DM tip 2 (Da/Ne)	284	1,0	0,52-1,92	0,988
Lečena anemija (Da/Ne)	284	0,85	0,43-1,68	0,636

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Hemioterapija (Da/Ne)	284	1,03	0,18-5,71	0,975
Krvna grupa AB (Da/Ne)	242	0,56	0,15-2,05	0,379
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	242	1,20	0,69-2,11	0,512
Rezus faktor (Pozitivan/Negativan)	236	0,76	0,37-1,58	0,465
Pušački status – bilo kada (Da/Ne)	283	0,95	0,58-1,57	0,848
Težina medijana (>70/≤70kg)	282	0,73	0,44-1,21	0,221
Visina medijana (>1,68/≤1,68m)	282	0,86	0,52-1,43	0,571
BMI medijana i granica gojaznosti (>25/≤25)	282	0,75	0,46-1,23	0,255

Prema rezultatima ULRA, faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog polinodozne strume je podatak o izloženosti jonizujućem zračenju (OR 3,50, 95% CI 1,11-11,02, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog polinodozne strume su: veća težina štitaste žlezde (OR 0,57, 95% CI 0,37-0,89, p<0,05), retrosternalna propagacija (OR 0,52, 95% CI 0,29-0,91, p<0,05) i dugogodišnja struma (OR 0,53, 95% CI 0,32-0,86, p<0,05).

Varijable koje su bile blizu statističke značajnosti na nivou p<0,10 su tip operacije (OR 1,60, 95% CI 0,94-2,73, p=0,086) i vrednost At-Tg (OR 0,55, 95% CI 0,29-1,04, p=0,066),

Multivarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 194 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 (boldovani podaci u tabeli 193) sa najnižom kompletnošću podataka za varijablu izloženost jonizujućem zračenju (78,2%). Varijabla retrosternalna propagacija nije uključena u analizu zbog teoretske neosnovanosti i nemogućnosti

tumačenja rezultata. Varijabla At-Tg nije uključena zbog visoke nekompletnosti podataka (samo 55,1%).

Tabela 194. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume (p<0,10, N>78%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	363	1,66	0,86-3,19	0,130
Težina štitaste žlezde (>41/≤41g)	351	0,49	0,28-0,83	**0,008**
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	363	0,59	0,33-1,05	0,071
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	284	3,88	1,20-12,59	**0,024**

Prema rezultatu MLRA nezavisni faktor rizika za PTMC kod operisanih od polinodozne strume je izloženost jonizujućem zračenju (OR 3,88, 95% CI 1,20-12,59, p<0,05), dok je nezavisni protektivni faktor za PTMC veća težina štitaste žlezde (OR 0,49, 95% CI 0,28-0,83, p<0,05).

U tabeli 195 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume za obeležja posmatranja koja imaju kompletnost podataka preko 96%. Nezavisni faktori rizika u ovom modelu MLRA nisu nađeni. Prema rezultatu MLRA nezavisni protektivni faktori kod operisanih zbog polinodozne strume su veća težina štitaste žlezde (OR 0,57, 95% CI 0,36-0,91, p<0,05) i dugogodišnja struma (OR 0,56, 95% CI 0,34-0,92, p<0,05).

Tabela 195. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne strume (p<0,10, N>96%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	363	1,66	0,95-2,91	0,075
Težina štitaste žlezde (>41/≤41g)	351	0,57	0,36-0,91	**0,019**
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	363	0,56	0,34-0,92	**0,022**

4.5 Anamnestička studija osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

U grupi ispitanika sa Hašimoto tireoidiisom je bilo 44 obolelih i duplo više kontrola (88) što čini ukupno 132 ispitanika.

Pol

Na tabeli 196 je prikazana zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Odnos muškaraca prema ženama je bio 1:32.

Tabela 196. Zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	4	3,0	1:32
Žene	128	97,0	
Ukupno	132	100	

Na tabeli 197 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 197. Distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	1	2,3	3	3,4	4	3,0
Žene	43	97,7	85	96,6	128	97,0
Ukupno	44	100	88	100	132	100
Fišer	p=1,0		OR= 1,52		95% CI 0,15-15,03	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Uzrast

Na tabeli 198 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu je utvrđena normalna raspodela podataka (p>0,05). Najmlađi ispitanik je imao 22 godine, dok je najstariji imao 81 godinu.

Tabela 198. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
53,7	12,0	54,0	46,0-62,0	22	81	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Tabela 199. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	0	0	0	0	0	0
21-30	1	2,3	4	4,5	5	3,8
31-40	5	11,4	6	6,8	11	8,3
41-50	14	31,8	22	25,0	36	27,3
51-60	14	31,8	24	27,3	38	28,8
61-70	5	11,4	23	26,1	28	21,2
71-80	5	11,4	8	9,1	13	9,8
80+	0	0	1	1,1	1	0,8
Ukupno	44	100	88	100	132	100
χ^2=5,51	p=0,480					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Na tabeli 199 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema starosnim grupama kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Najmlađi ispitanik sa PTMC je imao 30 godina, dok je najstariji imao 77 godina. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika prema uzrastu.

Na tabeli 200 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu kod osoba operisanih zbog polinodozne strume.

Tabela 200. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, prema starosnim grupama ≤45 godina i >45 godina

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	12	27,3	19	21,6	31	23,5
>45 godina	32	72,7	69	78,4	101	76,5
Ukupno	44	100	88	100	132	100
χ^2=0,527	p=0,468		OR=0,73		95% CI 0,32-1,69	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Na tabeli 201 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na opsežnost operacije.

Tabela 201. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema opsežnosti operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	8	18,2	12	13,6	20	15,2
TT	36	81,8	76	86,4	112	84,8
Ukupno	44	100	88	100	132	100
χ^2=0,471	p=0,492		OR=0,71		95% CI 0,27-1,89	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Težina štitaste žlezde

U tabeli 202 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije. Prosečna težina štitaste žlezde je bila prema medijani 28 grama.

Tabela 202. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (u gramima)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
45,7	43,3	28,0	16,0-62,5	4,1	202,0	3
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 203 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani (28 grama). Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali veću težinu štitaste žlezde u odnosu na kontrole (OR 0,38, p<0,05).

Tabela 203. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema ukupnoj težini štitaste žlezde (28 grama)

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 28g	29	65,9	36	42,4	65	50,4
> 28g	15	34,1	49	57,6	64	49,6
Ukupno	44	100	85	100	129	100
χ^2=6,44	**p=0,011**		OR=0,38		95% CI 0,18-0,81	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 2,3% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 204 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije.

Tabela 204. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	42	95,5	83	94,3	125	94,7
Da	2	4,5	5	5,7	7	5,3
Ukupno	44	100	88	100	132	100
Fišer	p=1,0		OR=0,79		95% CI 0,15-4,25	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

U tabeli 205 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na prisustvo recidivantne strume. Između obolelih

sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo recidivantne strume.

Tabela 205. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na prisustvo recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	44	100	85	96,6	129	97,7
Da	0	0	3	3,4	3	2,3
Ukupno	44	100	88	100	132	100
Fišer	p=0,550		OR=0,66		95% CI 0,58-0,75	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 206 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja (u godinama), kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prosečna dužina trajanja bolesti je bila 8 godina, dok je medijana bila 5 godina. Prema K-S testu nije nađena normalna rspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 206. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
7,91	8,57	5,0	2,0-11,0	1	56	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 207 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja. Korišćen je

desetogodišnji period kako bi se pokazao uticaj dugogodišnje strume. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja.

Tabela 207. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja.

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 10 godina	34	77,3	59	67,0	93	70,5
> 10 godina	10	22,7	29	33,0	39	29,5
Ukupno	44	100	88	100	132	100
χ^2=1,47	p=0,225		OR=0,60		95% CI 0,26-1,38	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Preoperativna primena radiojoda

Prikaz distribucije obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema preoperativnoj primeni radiojoda nije moguća obzirom da se kod ovog tipa oboljenja ne koristi radiojod.

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

U tabeli 208 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu nije nađena normalna raspodela podataka ($p<0,05$). Vrednost TSH kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema medijani je 2,30 mU/L.

Tabela 208. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
3,00	2,72	2,30	1,03-3,93	0,01	13,15	8
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 209 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost TSH.

Tabela 209. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	5	11,4	10	12,5	15	12,1
0,4-4,0 mU/L	27	61,4	53	66,2	80	64,5
> 4,0 mU/L	12	27,3	17	21,2	29	23,4
Ukupno	44	100	88	100	124	100
χ^2=0,58	p=0,750					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 6,1% ispitanika					

U tabeli 210 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane TSH (2,30 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane TSH.

Tabela 210. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane TSH (2,30 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2,30 mU/L	26	59,1	36	45,0	62	50
> 2,30 mU/L	18	40,9	44	55,0	62	50,0
Ukupno	44	100	80	100	124	100
χ^2=2,26	p=0,189		OR=0,57		95% CI 0,27-1,19	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 6,1% ispitanika					

Antitela na TSH receptore (TrAb)

U tabeli 211 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu je utvrđena normalna raspodela podataka (p>0,05). Obzirom da se ova analiza ne koristi rutinski kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 211. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
0,53	0,32	0,30	0,30-0,90	0,1	1,0	115
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

U tabeli 212 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,05), te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije.

Tabela 212. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
1303,47	2141,47	600,0	180,72-1000,0	7,0	10000,0	40
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 213 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane At-TPO (600 IU/mL). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti At-TPO.

Tabela 213. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane At-TPO (600 IU/mL)

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 600,0 IU/ml	22	66,7	31	52,5	53	57,6
> 600,0 IU/ml	11	33,3	28	47,5	39	42,4
Ukupno	33	100	59	100	92	100
χ^2=1,73	p=0,271		OR=0,55		95% CI 0,23-1,34	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 30,3% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

U tabeli 214 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (μg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$).

Tabela 214. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
157,58	458,50	22,10	3,55-98,62	0,10	3000,0	60
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 215 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 µg/L).

Tabela 215. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 µg/L)

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40,0 µg/L	18	66,7	28	62,2	46	63,9
> 40,0 µg/L	9	33,3	17	37,8	26	36,1
Ukupno	27	100	45	100	72	100
χ^2=0,14	p=0,802		OR=0,82		95% CI 0,30-2,24	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 45,5% ispitanika					

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 216 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$).

Tabela 216. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
658,10	1338,91	211,80	31,0-670,3	0,10	10000,0	57
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 217 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednost At-Tg.

Tabela 217. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL).

At-Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20,0 IU/mL	6	22,2	8	16,7	14	18,7
> 20,0 IU/mL	21	77,8	40	83,3	61	81,3
Ukupno	27	100	48	100	75	100
χ^2=0,35	p=0,554		OR=0,70		95% CI 0,21-2,28	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 43,2% ispitanika					

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

U tabeli 218 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su visoko statistički značajno češće živela u endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 112 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 112, p<0,001).

Tabela 218. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	3	30,0	96	98,0	99	91,7
Da	7	70,0	2	2,0	9	8,3
Ukupno	10	100	98	100	108	100
χ^2=54,86	**p=0,000**		OR=112,0		95% CI 15,99-784,7	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 219 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema životu na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o životu na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 219. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema životu na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	31	88,6	67	91,8	98	90,7
Da	4	11,4	6	8,2	10	9,3
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=0,29	p=0,725		OR=1,44		95% CI 0,38-5,48	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 220 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području. Oboleli sa PTMC su u odnosu na kontrole statistički značajno češće imali sadašnje prebivalište na endemskom području ((OR 3,97, $p<0,05$).

Tabela 220. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	37	84,1	84	95,5	121	91,7
Da	7	15,9	4	4,5	11	8,3
Ukupno	44	100	88	100	132	100
χ^2=4,96	**p=0,042**		OR=3,97		95% CI 1,10-14,40	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 221 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu, za pacijente koji su živeli na endemskom području u detinjstvu. Prema K-S testu je normalna raspodela podataka (p>0,05).

Tabela 221. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu, za pacijente koji su živeli na endemskom području u detinjstvu (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
40,29	21,24	45,0	20,0-60,0	14	65	3
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 222 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema dužini života na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 222. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema dužini života na endemskom području u detinjstvu

Dužina života na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40 godine	32	91,4	69	98,6	101	96,2
> 40 godine	3	8,6	1	1,4	4	3,8
Ukupno	35	100	70	100	105	100
Fišer-ov test	p=0,107		OR=6,47		95% CI 0,65-64,63	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 20,5% ispitanika					

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti

U tabeli 223 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije.

Tabela 223. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	30	85,7	67	91,8	97	89,8
Da	5	14,3	6	8,2	11	10,2
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer-ov test	p=0,330		OR=1,86		95% CI 0,53-6,58	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 224 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze.

Tabela 224. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Dojka	2	5,7	3	4,1	5	4,6
Grlić materice	1	2,9	2	2,7	3	2,8
Pluća	1	2,9	0	0	1	0,9
Bubreg	0	0	1	1,4	1	0,9
Više karcinoma	1	2,9	0	0	1	0,9
Nema drugi malignitet	30	85,7	67	91,8	97	89,8
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=4,88	p=0,431					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U tabeli 225 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde.

U tabeli 226 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu člana familije sa karcinomom štitaste žlezde

Tabela 225. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde

Porodična anamneza - karcinom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	33	94,3	73	100	106	98,1
Da	2	5,7	0	0	2	1,9
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer-ov test	p=0,103		OR=0,31		95% CI 0,24-0,41	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Tabela 226. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde

Član familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Niko	33	94,3	73	100	106	98,1
Sestra	1	2,9	0	0	1	0,9
Više članova	1	2,9	0	0	1	0,9
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=4,25	p=0,119					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Jonizujuće zračenje

U grupi pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom 6 (5,6%) ispitanika je bilo izloženo jonizujućem zračenju (u terapijske svrhe ili kao profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju prikazana je u tabeli 227. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju.

Tabela 227. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju

Izloženost jonizujućem zračenju	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	33	94,3	69	94,5	102	94,4
Da	2	5,7	4	5,5	6	5,6
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer-ov test	p=1,0		OR=1,04		95% CI 0,18-6,0	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

U grupi pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom 3 (2,8%) ispitanika je bilo izloženo hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima prikazana je u tabeli 228. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima.

Tabela 228. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	34	97,1	71	97,3	105	97,2
Da	1	2,9	2	2,7	3	2,8
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer-ov test	p=1,0		OR=1,04		95% CI 0,09-11,92	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U tabeli 229 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije. Između obolelih i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi.

Tabela 229. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	21	60,0	42	57,5	63	58,3
Da	14	40,0	31	42,5	45	41,7
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=0,06	p=0,838		OR=0,90		95% CI 0,40-2,05	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Dijabetes tip 2

Tabela 230. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema podatku o dijabetesu tip 2

DM tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	29	82,9	70	95,9	99	91,7
Da	6	17,1	3	4,1	9	8,3
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer-ov Test	p=0,056		OR=4,83		95% CI 1,13-20,62	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 230 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema podatku o dijabetesu tip 2. Između obolelih i kontrola

operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi.

U tabeli 231 je prikazan distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 231. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2

Grupa leka u terapiji dijabetesa tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Metformin	2	33,3	3	100	5	4,6
Metformin+Glimepirid	1	16,7	0	0	1	0,9
Metformin+Gliklazid	1	16,7	0	0	1	0,9
Insulin+Metformin	1	16,7	0	0	1	0,9
Insulin	1	16,7	0	0	1	0,9
Nema dijabetes	29	82,9	70	100	99	91,7
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=8,91	p=0,113					
Nedostajući podaci	Podatak nedostaje kod 0% ispitanika u odnosu na ispitanike koji su dali podatak da leče dijabetes tip 2.					

U tabeli 232 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Tabela 232. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Metformin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	1	16,7	0	0	1	11,1
Da	5	83,3	3	100	8	88,9
Ukupno	6	100	3	100	9	100
Fišer	p=1,0		OR=1,6		95% CI 0,94-2,74	
Nedostajući podaci	Podatak nedostaje kod 0% ispitanika u odnosu na ispitanike koji su dali podatak da leče dijabetes tip 2.					

U tabeli 233 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 233. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2

Insulin ili kombinacija sa insulinom	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	4	66,7	3	100	7	77,8
Da	2	33,3	0	0	2	22,2
Ukupno	6	100	3	100	9	100
Fišer	p=0,500		OR=0,57		95% CI 0,30-1,08	
Nedostajući podaci	Podatak nedostaje kod 0% ispitanika u odnosu na ispitanike koji su dali podatak da leče dijabetes tip 2.					

Lečena anemija

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije je prikazano u tabeli 234. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije.

Tabela 234. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	23	65,7	56	76,7	79	73,1
Da	12	34,3	17	23,3	29	26,9
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=1,46	p=0,252		OR=1,72		95% CI 0,71-4,16	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Hemioterapija

Tabela 235. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije

Hemioterapija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	334	97,1	73	100	107	99,1
Da	1	2,9	0	0	1	0,9
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer	p=0,324		OR=0,32		95% CI 0,24-0,42	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog

razloga je prikazano u tabeli 235. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga.

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 236 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na ABO tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ABO tip krvne grupe.

Tabela 236. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na ABO tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	11	34,4	23	37,7	34	36,6
A	12	37,5	24	39,3	36	38,7
B	5	15,6	10	16,4	15	16,1
AB	4	12,5	4	6,6	8	8,6
Ukupno	32	100	61	100	93	100
χ^2=0,95	p=0,813					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 29,5% ispitanika					

U tabeli 237 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na AB tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na AB tip krvne grupe.

Tabela 237. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na AB tip krvne grupe

Krvna grupa AB	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	28	87,5	57	93,4	85	91,4
Da	4	12,5	4	6,6	8	8,6
Ukupno	32	100	61	100	93	100
Fišer	p=0,440		OR=2,04		95% CI 0,47-8,75	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 238 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na O krvnu grupu ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na O krvnu grupu ispitanika.

Tabela 238. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na nultu krvnu grupu

Krvna grupa O	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	21	65,6	38	62,3	59	63,4
Da	11	34,4	23	37,7	34	36,6
Ukupno	32	100	61	100	93	100
χ^2=0,10	p=0,751		OR=0,86		95% CI 0,35-2,12	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 239 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na rezuz faktoru ispitanika.

Tabela 239. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	4	12,9	9	15,5	13	14,6
Pozitivan	27	87,1	49	84,5	76	85,4
Ukupno	31	100	58	100	89	100
Fišer	p=1,0		OR=1,24		95% CI 0,35-4,41	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 32,6% ispitanika					

Pušački status

U tabeli 240 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 240. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	19	54,3	33	45,2	52	48,1
Bivši pušač	11	31,4	15	20,5	26	24,1
Pušač	5	14,3	25	34,2	30	27,8
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=4,96	p=0,084					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 241 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio. Između obolelih sa

PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio.

Tabela 241. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	19	54,3	33	45,2	52	48,1
Bivši pušač ili pušač	16	45,7	40	54,8	56	51,9
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=0,78	p=0,415		OR=0,70		95% CI 0,31-1,56	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 242 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na to da li je ispitanik sadašnji pušač. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe bili sadašnji pušači u odnosu na kontrole (OR 0,32, p<0,05).

Tabela 242. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na to da li je ispitanik sadašnji pušač

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač ili bivši pušač	30	85,7	48	65,8	78	72,2
Pušač	5	14,3	25	34,2	30	27,8
Ukupno	35	100	73	100	108	100
Fišer	**p=0.039**		OR=0.32		95% CI 0.11-0.93	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 243 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu nije nađena normalna distirbucija ($p<0,05$).

Tabela 243. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	72,0	11,5	70,0	65,0-79,5	46,0	105,0	24
Visina (m)	1,67	0,07	1,67	1,63-1,72	1,5	1,85	
BMI	25,8	4,0	25,7	23,3-27,9	17,9	36,4	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 244 je distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema medijani težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema medijani težine ispitanika.

Tabela 244. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane težine ispitanika (kg)

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 70 kg	17	48,6	39	53,4	56	51,9
> 70 kg	18	51,4	34	46,6	52	48,1
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=0,22	p=0,637		OR=1,22		95% CI 0,54-2,72	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 245 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu visine ispitanika.

Tabela 245. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na vrednost medijane visine ispitanika (m)

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,67 m	20	57,1	36	49,3	56	51,9
> 1,67 m	15	42,9	37	50,7	52	48,1
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=0,58	p=0,446		OR=0,73		95% CI 0,32-1,64	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 246 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane BMI. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika prema vrednosti medijane BMI.

Tabela 246. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vrednosti medijane BMI

BMI	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25,7	17	48,6	38	52,1	55	50,9
> 25,7	18	51,4	35	47,9	53	49,1
Ukupno	35	100	73	100	108	100
χ^2=0,12	p=0,735		OR=1,15		95% CI 0,51-2,58	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 128 ispitanice. U tabeli 247 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala sznačajna razlika prema tome da li je ispitanica bila trudna.

Tabela 247. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	2	5,9	7	9,9	9	8,6
Da	32	94,1	64	90,1	96	91,4
Ukupno	34	100	71	100	105	100
Fišer	p=0,715		OR=1,75		95% CI 0,34-8,91	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18% ispitanika					

U tabeli 248 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Obolele sa PTMC su statistički značajno češće imale više od dve trudnoće (OR 2,68, $p<0,05$).

Tabela 248. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o broju trudnoća

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	19	59,4	51	79,7	70	72,9
> 2 trudnoće	13	40,6	13	20,3	26	27,1
Ukupno	32	100	64	100	96	100
χ^2=4,46	**p=0,035**		OR=2,68		95% CI 1,06-6,82	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 25% ispitanika					

U tabeli 249 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno dvoje ili manje deteta i više od dvoje živorođenih deteta. Obolele sa PTMC su statistički značajno češće imale više od dvoje živorođene dece (OR 7,15, p<0,05).

Tabela 249. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na broj živorođene dece

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 živorođeno dete	26	81,2	62	96,9	88	91,7
> 2 živorođeno dete	6	18,8	2	3,1	8	8,3
Ukupno	32	100	64	100	96	100
Fišer	**p=0,015**		OR=7,15		95% CI 1,35-37,80	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18,2% ispitanika					

U tabeli 250 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost vremena menarhe, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Prema rezultatu K-S testa nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,05).

Tabela 250. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost vremena menarhe, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
13,0	1,81	13,0	13,0-15,0	8	18	27
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 251 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vremenu menarhe posle 12. godine. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika prema menarhi posle 12. godine

Tabela 251. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema vremenu menarhe posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	6	17,6	18	25,4	24	22,9
> 12 godina	28	82,4	53	74,6	81	77,1
Ukupno	34	100	71	100	105	100
χ^2=0,77	p=0,379		OR=1,58		95% CI 0,56-4,44	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18% ispitanika					

U tabeli 252 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa.

Tabela 252. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	6	17,6	5	7,0	11	10,5
Da	28	82,4	66	93,0	94	89,5
Ukupno	34	100	71	100	105	100
Fišer	p=0,169		OR=0,35		95% CI 0,10-1,25	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18% ispitanika					

U tabeli 253 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 253. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	29	85,3	57	80,3	86	81,9
Da	5	14,7	14	19,7	19	18,1
Ukupno	34	100	71	100	105	100
χ^2=0,39	p=0,532		OR=0,70		95% CI 0,23-2,14	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 18% ispitanika					

U tabeli 254 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa nije postojala statistički značajna razlika prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Tabela 254. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 60 meseci	4	80,0	13	92,9	17	89,5
> 60 meseci	1	20,0	1	7,1	2	10,5
Ukupno	5	100	14	100	19	100
Fišer	p=0,468		OR=3,25		95% CI 0,16-64,61	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 255 su prikazane varijable koje su pokazale statističku u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa.

Faktori rizika za PTMC kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa su podatak o prebivalištu na endemskom području (OR 3,97, 95% CI 1,10-14,10, p<0,05), a kod osoba ženskog pola i podatak o više od dve trudnoće (OR 2,68, 95% CI 1,06-6,82, p<0,05) i podatak o više od dvoje živorođene dece (OR 7,15, 95% CI 1,35-37,80, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa su veća težina štitaste žlezde (OR 0,38, 95% CI 0,18-0,81, p<0,05) i podatak da je ispitanik sadašnji pušač (OR 0,32, 95% CI 0,11-0,93, p<0,05).

Tabela 255. Varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Varijabla	N	OR	p
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>28/≤28g)	129	0,38	p<0,05
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	132	3,97	p<0,05
Pušački status – sadašnji (Da/Ne)	108	0,32	p<0,05
Obeležja karakteristična za ženski pol (128 ispitanica)			
Broj trudnoća (>2/≤2)	96	2,68	p<0,05
Broj živorođene dece (>2/≤2)	96	7,15	p<0,05

Univarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 256 su prikazani rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa. Obeležja posmatranja koja su karakteristična samo za ženski pol nisu analizirana sa ULRA.

Tabela 256. Rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	132	1,52	0,15-15,03	0,721
Starost (>45/≤45 godina)	132	0,73	0,32-1,69	0,469
Tip operacije (TT/HT)	132	0,71	0,27-1,89	0,494
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>28/≤28g)	129	0,38	0,18-0,81	**0,012**
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	132	0,79	0,15-4,25	0,784
Recidivantna struma (Da/Ne)	132	-	-	0,999
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	132	0,60	0,26-1,38	0,227
TSH medijana (>2,3/≤2,3 mU/L)	124	0,57	0,27-1,19	0,135
At-TPO medijana (>600,0/≤600,0 IU/mL)	92	0,55	0,23-1,34	0,191
Tg rederentna (>40,0/≤40,0 µg/L)	72	0,82	0,30-2,24	0,704
At-Tg referentna (>20.0/≤20.0 IU/mL)	75	0,70	0,21-2,28	0,555
Život na endemskom području u detinjstvu (Da/Ne)	108	1,44	0,38-5,48	0,592
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	132	3,97	1,10-14,40	**0,036**
Lična anamneza - Malignitet druge lokalizacije (Da/Ne)	108	1,86	0,53-6,58	0,335
Porodična anamneza – karcinom štitaste žlezde (Da/Ne)	108	-	-	0,999
Porodična anamneza – više članova sa karcinomom štitaste žlezde (Da/Ne)	108	-	-	1,0
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	108	1,04	0,18-6,00	0,960
Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (Da/Ne)	108	1,04	0,09-11,92	0,972
HTA (Da/Ne)	108	0,90	0,40-2,05	0,808
DM tip 2 (Da/Ne)	108	4,83	1,13-20,62	**0,034**
Lečena anemija (Da/Ne)	108	1,72	0,71-4,16	0,230

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Hemioterapija (Da/Ne)	108	-	-	1,0
Krvna grupa AB (Da/Ne)	93	2,04	0,47-8,75	0,339
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	93	0,86	0,35-2,12	0,751
Rezus faktor (Pozitivan/Negativan)	89	1,24	0,35-4,41	0,740
Pušački status – sadašnji (Da/Ne)	108	0,32	0,11-0,93	**0,036**
Težina medijana (>70/≤70kg)	108	1,22	0,54-2,72	0,637
Visina medijana (>1,67/≤1,67m)	108	0,73	0,32-1,64	0,447
BMI medijana i granica gojaznosti (>25/≤25)	108	0,78	0,35-1,77	0,555

Prema rezultatima ULRA, faktori rizika za PTMC kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa su podatak o prebivalištu na endemskom području (OR 3,97, 95% CI 1,10-14,40, p<0,05) i podatak da ispitanik boluje od dijabetesa tip 2 (OR 4,83, 95% CI 1,13-20,62, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa su veća težina štitaste žlezde (OR 0,38, 95% CI 0,18-0,81, p<0,05) i podatak da je ispitanik sadašnji pušač (OR 0,32, 95% CI 0,11-0,93, p<0,05).

Multivarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 257 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 (boldovani podaci u tabeli 256) sa najnižom kompletnošću podataka za varijable o podatku o pušenju i dijabetesu (81,8%). Prema rezultatima ove MLRA nisu nađeni nezavisni faktori rizika ili protektivni faktori.

Tabela 257. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (p<0,10, N>81,8%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>28/≤28g)	129	0,41	0,17-1,01	0,052
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	132	3,98	0,81-19,41	0,088
DM tip 2 (Da/Ne)	108	3,48	0,74-16,33	0,114
Pušački status – sadašnji (Da/Ne)	108	0,36	0,12-1,09	0,071

U tabeli 258 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 sa najnižom kompletnošću podataka za varijablu težina štitaste žlezde (97,7%). Prema ovom modelu MLRA, nezavisni faktor rizika kod operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa je podatak o prebivalištu na endemskom području (OR 4,43, 95% CI 1,16-16,92 , p<0,05), dok je nezavisni protektivni faktor veća težina štitaste žlezde (OR 0,35, 95% CI 0,16-0,77, p<0,05).

Tabela 258. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (p<0,10, N>97,7%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>28/≤28g)	129	0,35	0,16-0,77	**0,009**
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	132	4,43	1,16-16,92	**0,029**

4.6 Anamnestička studija osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti

U grupi ispitanika sa Graves-ovom bolešću je bilo 65 obolelih i duplo više kontrola (130) što čini ukupno 195 ispitanika.

Pol

Na tabeli 259 je prikazana zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog Graves-ove bolesti. Odnos muškaraca prema ženama je bio 1:4,6.

Tabela 259. Zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog Graves-ove bolesti

Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	35	17,9	1:4,6
Žene	160	82,1	
Ukupno	195	100	

Na tabeli 260 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 260. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	15	23,1	20	15,4	35	17,9
Žene	50	76,9	110	84,6	160	82,1
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=1,74	p=0,187		OR=0,61		95% CI 0,29-1,28	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Uzrast

Na tabeli 261 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$). Najmlađi ispitanik je imao 14 godina, dok je najstariji imao 74 godina.

Tabela 261. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
45,4	13,4	47,0	35,0-56,0	14	74	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Tabela 262. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	1	1,5	3	2,3	4	2,1
21-30	4	6,2	23	17,7	27	13,8
31-40	14	21,5	29	22,3	43	22,1
41-50	18	27,7	26	20,0	44	22,6
51-60	20	30,8	32	24,6	52	26,7
61-70	8	12,3	14	10,8	22	11,3
71-80	0	0	3	2,3	3	1,5
80+	0	0	0	0	0	0
Ukupno	65	100	130	100	195	100
$\chi^2=7,65$	p=0,265					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Na tabeli 262 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema starosnim grupama kod osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti. Najmlađi ispitanik sa PTMC je imao 14 godina, dok je najstariji imao 74 godinu. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema uzrastu.

Na tabeli 263 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog Graves-ove bolesti, koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu kod osoba operisanih zbog polinodozne strume.

Tabela 263. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog Graves-ove bolesti, prema starosnim grupama ≤45 godina i >45 godina

Starosne grupe prema TNM	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	27	41,5	66	50,8	93	47,7
>45 godina	38	58,5	64	49,2	102	52,3
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=1,48	p=0,224		OR=1,45		95% CI 0,80-2,65	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Na tabeli 264 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije kod operisanih zbog Graves-ove bolesti. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na opsežnost operacije.

Tabela 264. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema opsežnosti operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	2	3,1	4	3,1	6	3,1
TT	63	96,9	126	96,9	189	96,9
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=0,00	p=1,00		OR= 1,00		95% CI 0,18-5,61	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Težina štitaste žlezde

U tabeli 265 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije. Prosečna težina štitaste žlezde je bila prema medijani 46 grama.

Tabela 265. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog Graves-ove bolesti (u gramima)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
66,5	55,9	46,0	31,0-86,2	10,0	353,0	1
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 266 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani (46 grama). Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na opsežnost operacije.

Tabela 266. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema ukupnoj težini štitaste žlezde (46g)

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 46 g	33	50,8	65	50,4	98	50,5
> 46 g	32	49,2	64	49,6	96	49,5
Ukupno	65	100	129	100	194	100
χ^2=0,003	p=0,960		OR=0,98		95% CI 0,54-1,79	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 0,5% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 267 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije.

Tabela 267. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	65	100	129	99,2	194	99,5
Da	0	0	1	0,8	1	0,5
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=0,50	p=0,478		OR=0,66		95% CI 0,60-0,74	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

U tabeli 268 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na prisustvo recidivantne strume. Između obolelih sa

PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo recidivantne strume.

Tabela 268. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na prisustvo recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	62	95,4	128	98,5	190	97,4
Da	3	4,6	2	1,5	5	2,6
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=1,64	p=0,200		OR=3,10		95% CI 0,50-19,01	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 269 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja (u godinama), kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

Tabela 269. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
8,2	8,4	5,0	3,0-11,0	1	51	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 270 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja. Korišćen je desetogodišnji period kako bi se pokazao uticaj dugogodišnje strume. Između obolelih sa

PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja.

Tabela 270. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 10 godina	47	72,3	90	69,2	137	70,3
> 10 godina	18	27,7	40	30,8	58	29,7
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=0,20	p=0,658		OR=0,86		95% CI 0,45-1,66	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Preoperativna primena radiojoda

U tabeli 271 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na preoperativnu primenu radiojoda. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na preoperativnu primenu radiojoda.

Tabela 271. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na preoperativnu primenu radiojoda

Preoperativna primena radiojoda	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	63	96,9	129	99,2	192	98,5
Da	2	3,1	1	0,8	3	1,5
Ukupno	65	100	130	100	195	100
Fišer	p=0,258		OR=4,10		95% CI 0,36-46,02	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

U tabeli 272 prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije nađena normalna raspodela podataka ($p<0,001$).

Tabela 272. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
1,42	2,81	0,20	0,01-0,20	0,00	18,83	11
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 273 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost TSH.

Tabela 273. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema referentnim vrednostima za TSH (mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	35	55,6	68	56,2	103	56,0
0,4-4,0 mU/L	20	31,7	43	35,5	63	34,2
> 4,0 mU/L	8	12,7	10	8,3	18	9,8
Ukupno	63	100	121	100	184	100
χ^2=1,01	p=0,604					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 5,6% ispitanika					

U tabeli 274 prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vrednosti medijane TSH (0,20 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane TSH.

Tabela 274. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vrednosti medijane TSH (mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,20 mU/L	31	49,2	63	52,1	94	51,1
> 0,20 mU/L	32	50,8	58	47,9	90	48,9
Ukupno	63	100	121	100	184	100
χ^2=0,14	p=0,713		OR=1,12		95% CI 0,61-2,06	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 5,6% ispitanika					

Antitela na TSH receptore (TrAb)

U tabeli 275 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

Tabela 275. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
13,72	19,66	6,10	3,0-23,8	0,3	155,4	104
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 276 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na normalnu vrednost Tr-Ab od 1,75 IU/L. Između obolelih

sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na normalnu vrednost Tr-Ab.

Tabela 276. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na normalnu vrednost Tr-Ab (IU/L)

Tr-Ab	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,75 IU/L	4	12,9	4	6,7	8	8,8
> 1,75 IU/L	27	87,1	56	93,9	83	91,2
Ukupno	31	100	60	100	91	100
Fišer	p=0,437		OR= 0,48		95% CI 0,11-2,08	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 53,3% ispitanika					

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

U tabeli 277 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$).

Tabela 277. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
1096,0	2079,5	127,0	12,5-1000	0,01	10478,0	106
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 278 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na normalnu vrednost At-TPO od 35,0 IU/mL. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti At-TPO.

Tabela 278. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na normalnu vrednost At-TPO (IU/mL)

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 35,0 IU/ml	17	53,1	20	35,1	37	41,6
> 35,0 IU/ml	15	46,9	37	64,9	52	58,4
Ukupno	32	100	57	100	89	100
χ^2=2,74	p=0,098		OR=0,48		95% CI 0,20-1,15	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 54,4% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

U tabeli 279 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

Tabela 279. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (µg/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
359,4	999,8	87,8	21,1-300,0	0,2	7670,0	110
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 280 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 µg/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti za Tg.

Tabela 280. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema referentnoj vrednosti za Tg (µg/L)

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40,0 µg/L	10	38,5	19	32,2	29	34,1
> 40,0 µg/L	16	61,5	40	67,8	56	65,9
Ukupno	26	100	59	100	85	100
χ^2=0,31	p=0,575		OR=0,76		95% CI 0,29-1,99	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 56,4% ispitanika					

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 281 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

Tabela 281. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (IU/mL)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
230,0	606,8	20,0	10,0-130,0	0,5	4000,0	100
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 282 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednost At-Tg.

Tabela 282. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema referentnoj vrednosti At-Tg (IU/mL)

At-Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20,0 IU/mL	18	52,9	32	52,2	50	52,6
> 20,0 IU/mL	16	47,1	29	47,5	45	47,4
Ukupno	34	100	61	100	95	100
χ^2=0,002	p=0,964		OR=0,98		95% CI 0,42-2,27	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 51,3% ispitanika					

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

U tabeli 283 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su visoko statistički značajno češće živela u endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 98 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 98,1, p<0,001).

Tabela 283. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	3	21,4	107	96,4	110	88,0
Da	11	78,6	4	3,6	15	12,0
Ukupno	14	100	111	100	125	100
Fišer	**p=0,000**		OR=98,08		95% CI 19,4-495,9	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 35,9% ispitanika					

U tabeli 284 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema životu na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o životu na endemskom području u detinjstvu.

.

Tabela 284. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema životu na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	43	86,0	68	90,7	111	88,8
Da	7	14,0	7	9,3	14	11,2
Ukupno	50	100	75	100	125	100
χ^2=0,66	p=0,418		OR= 1,58		95% CI 0,52-4,82	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 35,9% ispitanika					

U tabeli 285 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, nije postojala statistički značajna razlika prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području.

Tabela 285. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	57	87,7	115	88,5	172	88,2
Da	8	12,3	15	11,5	23	11,8
Ukupno	65	100	130	100	195	100
χ^2=0,025	p=0,875		OR=1,08		95% CI 0,43-2,69	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 286 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu, za pacijente koji su živeli na endemskom području u detinjstvu. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$).

Tabela 286. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
36,8	18,1	29,5	20,8-56,5	19	64	2
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 287 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema dužini života na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 287. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema dužini života na endemskom području u detinjstvu

Dužina života na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 29,5 godine	48	96,0	69	94,5	117	95,1
> 29,5 godine	2	4,0	4	5,5	6	4,9
Ukupno	50	100	73	100	123	100
χ^2=0,14	p=0,708		OR= 0,72		95% CI 0,13-4,08	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,9% ispitanika.					

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti

U tabeli 288 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije.

Tabela 288. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	44	91,7	66	93,0	110	92,4
Da	4	8,3	5	7,0	9	7,6
Ukupno	48	100	71	100	119	100
χ^2=0,07	p=1,0		OR=1,20		95% CI 0,30-4,72	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 39,0% ispitanika					

U tabeli 289 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze.

Tabela 289. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Dojka	1	2,1	1	1,4	2	1,7
Grlić materice	1	2,1	1	1,4	2	1,7
Kolon	2	4,2	0	0	2	1,7
Pluća	0	0	1	1,4	1	0,8
Melanom ili mokraćna bešika	0	0	2	2,8	2	1,7
Nema	44	91,7	66	93,0	110	92,4
Ukupno	48	100	71	100	119	100
χ^2=5,15	p= 0,525					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 39,0% ispitanika					

Pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U tabeli 290 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde.

Tabela 290. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde

Porodična anamneza - karcinom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	46	95,8	72	97,3	118	96,7
Da	2	4,2	2	2,7	4	3,3
Ukupno	48	100,0	74	100	122	100
Fišer	p=0,646		OR=1,56		95% CI 0,21-11,50	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 37,4% ispitanika					

U tabeli 291 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu člana familije sa karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 291. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde

Član familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Niko	46	95,8	72	97,3	118	96,7
Majka	1	2,1	1	1,4	2	1,6
Sestra	1	2,1	1	1,4	2	1,6
Ukupno	48	100,0	74	100	122	100
χ^2=0,20	p=0,91					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 37,4% ispitanika					

Obzriom na mali broj obolelih sa članovima familije sa karcinomom štitaste žlezde ova varijabla mije odvojeno analizirana.

Jonizujuće zračenje

U grupi pacijenata sa Graves-ovom bolesti je 5 (4,0%) ispitanika bilo izloženo jonizujućem zračenju (u terapijske svrhe ili kao profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju prikazana je u tabeli 292.

Tabela 292. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju

Izloženost jonizujućem zračenju	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	47	95,9	72	96,0	119	96,0
Da	2	4,1	3	4,0	5	4,0
Ukupno	49	100	75	100	124	100
Fišer	p=1,0		OR=1,021		95% CI 0,16-6,34	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,4% ispitanika					

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

U grupi pacijenata sa Graves-ovom bolesti 4 (3,2%) ispitanika je bilo izloženo hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima prikazana je u tabeli 293. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima.

Tabela 293. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	48	98,0	72	96,0	120	96,8
Da	1	2,0	3	4,0	4	3,2
Ukupno	49	100	75	100	124	100
Fišer	p=1,0		OR=0,50		95% CI 0,05-4,95	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,4% ispitanika					

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U tabeli 294 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije. Između obolelih i kontrola nije postojala statistički značajna.

Tabela 294. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	33	67,3	57	76,0	90	72,6
Da	16	35,7	18	24,0	34	27,4
Ukupno	49	100	75	100	124	100
χ^2=1,12	p=0,291		OR=1,54		95% CI 0,69-3,41	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,4% ispitanika					

Dijabetes tip 2

U tabeli 295 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema podatku o dijabetesu tip 2. Između obolelih i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2

Tabela 295. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema podatku o dijabetesu tip 2

Dijabetes tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	45	93,8	72	96,0	117	95,1
Da	3	6,2	3	4,0	6	4,9
Ukupno	48	100	75	100	123	100
Fišer	p=0,677		OR=1,60		95% CI 0,31-8,27	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,9% ispitanika					

U tabeli 296 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 296. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2

Grupa leka u terapiji dijabetesa tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nema dijabetes	45	93,8	72	96,0	117	95,1
Metformin	2	66,7	0	0	2	33,3
Metformin+Glimepirid	1	33,3	1	33,3	2	33,3
Insulin	0	0	2	66,7	2	33,3
Ukupno	48	100	75	100	123	100
χ^2=4,52	p=0,210					
Nedostajući podaci	Podatak nedostaje kod 36,9% ispitanika.					

Tabela 297. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinacija sa Metforminom

Metformin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	0	0	2	66,7	2	33,3
Da	3	100	1	33,3	4	66,7
Ukupno	3	100	3	100	6	100
Fišer	p=0,400		OR=4,0		95% CI 0,73-21,84	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,9% ispitanika					

U tabeli 297 prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove

bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

U tabeli 298 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na korišćenje insulina u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema korišćenju insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji.

Tabela 298. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2

Insulin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	3	100	1	33,3	4	66,7
Da	0	0	2	66,7	2	33,3
Ukupno	3	100	3	100	6	100
Fišer	p=0,400		OR=0,25		95% CI 0,05-1,36	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,9% ispitanika					

Lečena anemija

Tabela 299. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	43	87,8	62	82,7	105	84,7
Da	6	12,2	13	17,3	19	15,3
Ukupno	49	100	75	100	124	100
χ^2=0,59	p=0,442		OR=0,67		95% CI 0,24-1,89	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod % ispitanika					

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije je prikazano u tabeli 299. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije.

Hemioterapija

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga je prikazano u tabeli 300. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga.

Tabela 300. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije

Hemioterapija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	46	93,9	74	98,7	120	96,8
Da	3	6,1	1	1,3	4	3,2
Ukupno	49	100	75	100	124	100
Fišer	p=0,299		OR=4,83		95% CI 0,49-47,80	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,4% ispitanika					

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 301 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema tipu krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti je postojala statistički značajna razlika.

Tabela 301. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na ABO tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	23	54,8	19	28,4	42	38,5
A	13	31,0	27	40,3	40	36,7
B	5	11,9	11	16,4	16	14,7
AB	1	2,4	10	14,9	11	10,1
Ukupno	42	100	67	100	109	100
χ^2=9,67	**p=0,022**					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 44,1% ispitanika					

U tabeli 302 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na AB tip krvne grupe. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali krvnu grupu AB u odnosu na kontrole (OR 0,14, p<0,05).

Tabela 302. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na AB tip krvne grupe

Krvna grupa AB	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	41	97,6	57	85,1	98	89,9
Da	1	2,4	10	14,9	11	10,1
Ukupno	42	100	67	100	109	100
Fišer	**p=0,048**		OR=0,14		95% CI 0,02-1,13	
Nedostajući podaci	Nema za ispitanike koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 303 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na nulti tip krvne grupe. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno češće imali nultu krvnu grupu u odnosu na kontrole (OR 3,06, p<0,05).

Tabela 303. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na nulti tip krvne grupe

Nulta krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	19	45,2	48	71,6	67	61,5
Da	23	54,8	19	28,4	42	38,5
Ukupno	42	100	67	100	109	100
χ^2=7,60	**p=0,006**		OR=3,06		95% CI 1,36-6,86	
Nedostajući podaci	Nema za ispitanike koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 304 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na rezuz faktoru ispitanika.

Tabela 304. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	5	12,5	10	15,4	15	14,3
Pozitivan	35	87,5	55	84,6	90	85,7
Ukupno	40	100	65	100	105	100
χ^2=0,17	p=0,682		OR=1,27		95% CI 0,40-4,04	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 46,2% ispitanika					

Pušački status

U tabeli 305 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 305. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	13	26,5	25	33,3	38	30,6
Bivši pušač	26	53,1	39	52,0	65	52,4
Pušač	10	20,4	11	14,7	21	16,9
Ukupno	49	100	75	100	124	100
χ^2=1,03	p=0,597					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,4% ispitanika					

U tabeli 306 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Tabela 306. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	13	26,5	25	33,3	38	30,6
Bivši pušač ili pušač	36	73,5	50	66,7	86	69,4
Ukupno	49	100	75	100	124	100
χ^2=0,64	p=0,422		OR=1,38		95% CI 0,62-3,07	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,4% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 307 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i kontrola

operisanih zbog Graves-ove bolesti, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu je nađena normalna distirbucija (p>0,05) za sve tri varijable.

Tabela 307. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	70,3	15,64	68,0	60,0-80,0	35,0	130,0	73
Visina (m)	1,70	0,10	1,69	1,64-1,75	1,40	1,97	
BMI	24,10	4,33	23,60	20,60-26,78	16,50	41,50	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 308 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema medijani težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema medijani težine ispitanika.

Tabela 308. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vrednosti medijane težine ispitanika (kg)

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 70 kg	27	56,2	46	62,2	73	59,8
> 70 kg	21	43,8	28	37,8	49	40,2
Ukupno	48	100	74	100	122	100
χ^2=0,42	p=0,515		OR=1,28		95% CI 0,61-2,68	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 37,4% ispitanika					

U tabeli 309 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vrednosti medijane visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu visine ispitanika.

Tabela 309. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na vrednost medijane visine ispitanika (m)

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,70 m	25	52,1	48	64,9	73	59,8
> 1,70 m	23	47,9	26	35,1	49	40,2
Ukupno	48	100	74	100	122	100
χ^2=1,98	p=0,159		OR=1,70		95% CI 0,81-3,56	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 37,4% ispitanika					

U tabeli 310 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vrednosti medijane BMI. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema vrednosti medijane BMI.

Tabela 310. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vrednosti medijane BMI

BMI	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 24	26	54,2	38	51,4	64	52,5
> 24	22	45,8	36	48,6	58	47,5
Ukupno	48	100	74	100	122	100
χ^2=0,09	p=0,761		OR=0,89		95% CI 0,43-1,85	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 37,4% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 160 ispitanica. U tabeli 311 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i

kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna.

Tabela 311. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	3	7,7	9	15,0	12	12,1
Da	36	92,3	51	85,0	87	87,9
Ukupno	39	100	60	100	99	100
Fišer	p=0,355		OR=2,12		95% CI 0,54-8,37	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 38,1% ispitanika					

U tabeli 312 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema broju trudnoća.

Tabela 312. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o broju trudnoća

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	27	75,0	28	56,0	55	64,0
> 2 trudnoće	9	25,0	22	44,0	31	36,0
Ukupno	36	100	50	100	86	100
χ^2=3,28	p=0,070		OR=0,42		95% CI 0,17-1,08	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 46,2% ispitanika					

U tabeli 313 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno

dvoje ili manje deteta i više od dvoje živorođenih deteta. Obolele sa PTMC su statistički značajno ređe imale više od dvoje živorođene dece (OR 0,12, p<0,05).

Tabela 313. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na broj živorođene dece

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 živorođeno dete	36	97,3	40	81,6	76	88,4
> 2 živorođeno dete	1	2,7	9	18,4	10	11,6
Ukupno	37	100	49	100	86	100
Fišer	**p=0,038**		OR=0,12		95% CI 0,02-1,02	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 46,2% ispitanika					

U tabeli 314 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost vremena menarhe, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Prema rezultatu K-S testa nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,05).

Tabela 314. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost vremena menarhe, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
13,38	1,71	13,0	12,0-14,0	9	18	61
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 315 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vremenu menarhe posle 12. godine. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema menarhi posle 12. godine

Tabela 315. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema vremenu menarhe posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	10	25,6	17	28,3	27	27,3
> 12 godina	29	74,4	43	71,7	72	72,7
Ukupno	39	100	60	100	99	100
χ^2=0,09	p=0,769		OR=1,15		95% CI 0,46-2,85	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 38,1% ispitanika					

U tabeli 316 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Obolele sa PTMC operisane zbog Graves-ove bolesti su statistički značajno češće imale uredan menstrualni ciklus u odnosu na kontrole (OR 5,63, p<0,05).

Tabela 316. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	2	5,1	14	23,3	16	16,2
Da	37	94,9	46	76,7	83	83,8
Ukupno	39	100	60	100	99	100
χ^2=5,78	**p=0,016**		OR=5,63		95% CI 1,20-26,36	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 38,1% ispitanika					

U tabeli 317 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 317. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	34	89,5	50	83,3	84	85,7
Da	4	10,5	10	16,7	14	14,3
Ukupno	38	100	60	100	98	100
χ^2=0,72	p=0,397		OR=0,59		95% CI 0,17-2,03	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 38,8% ispitanika					

U tabeli 318 prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti nije postojala statistički značajna razlika prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Tabela 318. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 60 meseci	4	100	9	90	13	92,9
> 60 meseci	0	0	1	10,0	1	7,1
Ukupno	4	100	10	100	14	100
Fišer	p=1,0		OR=0,69		95% CI 0,48-1,0	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 319 su prikazane varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti.

Tabela 319. Varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti

Varijabla	N	OR	p
Krvna grupa AB (Da/Ne)	109	0,14	<0,05
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	109	3,06	<0,05
Obeležja karakteristična za ženski pol (160 ispitanika)			
Broj živorođene dece (>2/≤2)	86	0,12	<0,05
Urednost menstrualnog ciklusa (Da/Ne)	99	5,63	<0,05

Faktori rizika za PTMC kod operisanih zbog Graves-ove bolesti su podatak o nultoj krvnoj grupi (OR 3,06, 95% CI 1,36-6,86, p<0,05), a kod osoba ženskog pola i podatak o urednom menstrualnom ciklusu (OR 5,63, 95% CI 1,20-26,36, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog Graves-ove bolesti su podatak o krvnoj grupi AB (OR 0,14, 95% CI 0,02-1,13, p<0,05), a kod osoba ženskog pola i podatak o više od dvoje živorođene dece (OR 0,12, 95% CI 0,02-1,02, p<0,05).

Univarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 320 su prikazani rezultati ULRA obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti. Obeležja posmatranja koja su karakteristična samo za ženski pol nisu analizirana sa ULRA.

Tabela 320. Rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	195	0,61	0,29-1,28	0,190
Starost (>45/≤45 godina)	195	1,45	0,80-2,65	0,225
Tip operacije (TT/HT)	195	1,0	0,18-5,61	1,0
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>46/≤46g)	194	0,98	0,54-1,79	0,960
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	195	-	-	1,0
Recidivantna struma (Da/Ne)	195	3,10	0,50-19,01	0,222
Preoperativna primena radiojoda (Da/Ne)	195	4,10	0,36-46,02	0,253
Dužina trajanja bolesti (>10/≤10 godina)	195	0,86	0,45-1,66	0,658
TSH medijana (>0,20/≤0,20 mU/L)	184	1,12	0,61-2,06	0,713
Tr-Ab referentna (>1,75/≤1,75 mU/L)	91	0,48	0,11-2,08	0,327
At-TPO referentna (>35,0/≤35,0 IU/mL)	89	0,48	0,20-1,15	0,100
Tg referentna (>40,0/≤40,0 μg/L)	85	0,76	0,29-1,99	0,575
At-Tg referentna (>20.0/≤20.0 IU/mL)	95	0,98	0,42-2,27	0,964
Život na endemskom području u detinjstvu (Da/Ne)	125	1,58	0,52-4,82	0,420
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	195	1,08	0,43-2,69	0,875
Lična anamneza - Malignitet druge lokalizacije (Da/Ne)	119	1,20	0,30-4,72	0,794
Porodična anamneza – karcinom štitaste žlezde (Da/Ne)	122	1,56	0,21-11,50	0,660
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	124	1,02	0,16-6,34	0,982
Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (Da/Ne)	124	0,50	0,05-4,95	0,553
HTA (Da/Ne)	124	1,54	0,69-3,41	0,292
DM tip 2 (Da/Ne)	123	1,60	0,31-8,27	0,575
Lečena anemija (Da/Ne)	124	0,66	0,24-1,89	0,444

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Hemioterapija (Da/Ne)	124	4,83	0,49-47,80	0,178
Krvna grupa AB (Da/Ne)	109	0,14	0,02-1,13	***0,065***
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	109	3,06	1,36-6,86	**0,007**
Rezus faktor (Pozitivan/Negativan)	105	1,27	0,40-4,04	0,682
Pušački status – bilo kada (Da/Ne)	124	1,38	0,62-3,07	0,423
Težina medijana (>70/≤70kg)	122	1,28	0,61-2,68	0,516
Visina medijana (>1,70/≤1,70m)	122	1,70	0,81-3,56	0,161
BMI medijana (>24/≤24)	122	0,89	0,43-1,85	0,761

Prema rezultatima ULRA, faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog Graves-ove bolesti je podatak o nultoj krvnoj grupi (OR 3,06, 95% CI 1,36-6,86, p<0,05).

Multivarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 321 su predstavljeni rezultati MLRA za anamnestičku studiju obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 (boldovani podaci u tabeli 320) sa najnižom kompletnošću podataka za obe uključene varijable nulta krvna grupa i krvna grupa AB (55,9%).

Tabela 321. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog Graves-ove bolesti (p<0,10, N=55,9%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Krvna grupa AB (Da/Ne)	109	0,21	0,03-1,78	0,153
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	109	2,56	1,12-5,84	**0,026**

Prema rezultatu MLRA, nezavisni faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog Graves-ove bolesti je podatak o nultoj krvnoj grupi (OR 2,56, 95% CI 1,12-5,84, p<0,05).

4.7 Anamnestička studija osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume

U grupi ispitanika sa polinodoznom toksičnom strumom (M. Plummer) je bilo 38 obolelih i duplo više kontrola (76) što čini ukupno 114 ispitanika.

Pol

Na tabeli 322 je prikazana zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog polinodozne toksične strume. Odnos muškaraca prema ženama je bio 1:6,1.

Tabela 322. Zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog polinodozne toksične strume

Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	16	14,0	1:6,1
Žene	98	86,0	
Ukupno	114	100	

Na tabeli 323 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 323. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	4	10,5	12	15,8	16	14,0
Žene	34	89,5	64	84,2	98	86,0
Ukupno	38	100	76	100	114	100
χ^2=0,58	p=0,446		OR= 1,59		95% CI 0,48-5,32	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Uzrast

Na tabeli 324 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu je utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$). Najmlađi ispitanik je imao 21 godinu, dok je najstariji imao 81 godinu.

Tabela 324. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
57,0	11,9	59,5	51,8-64,0	21	81	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Tabela 325. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	0	0	0	0	0	0
21-30	0	0	2	2,6	2	1,8
31-40	6	15,8	5	6,6	11	9,6
41-50	4	10,5	9	11,8	13	11,4
51-60	12	31,6	26	34,2	38	33,3
61-70	14	36,8	25	32,9	39	34,2
71-80	2	5,3	8	10,5	10	8,8
80+	0	0	1	1,3	1	0,9
Ukupno	38	100	76	100	114	100
$\chi^2=4,73$	p=0,578					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Na tabeli 325 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema starosnim grupama kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika prema uzrastu. Najmlađi ispitanik sa PTMC je imao 32 godine, dok je najstariji imao 74 godine.

Na tabeli 326 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog polinodozne toksične strume, koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu kod osoba operisanih zbog polinodozne strume.

Tabela 326. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog polinodozne toksične strume, prema starosnim grupama ≤45 godina i >45 godina

Starosne grupe prema TNM	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	9	23,7	12	15,8	21	18,4
>45 godina	29	76,3	64	84,2	93	81,6
Ukupno	38	100	76	100	114	100
χ^2=1,05	p=0,305		OR=0,60		95% CI 0,23-1,59	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Na tabeli 327 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije kod operisanih zbog polinodozne toksične strume. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na opsežnost operacije.

Tabela 327. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema opsežnosti operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	2	5,3	6	7,9	8	7,0
TT	36	94,7	70	92,1	106	93,0
Ukupno	38	100	76	100	114	100
Fišer	p=0,717		OR=1,54		95% CI 0,30-8,03	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Težina štitaste žlezde

U tabeli 328 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$) te je korišćena medijana kao mera centralne tendencije. Prosečna težina štitaste žlezde je bila prema medijani 50 grama.

Tabela 328. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog polinodozne toksične strume (u gramima)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
90,2	92,8	50,0	27,5-117,5	13,0	447,0	1
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 329 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani (50 grama). Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na težinu štitaste žlezde.

Tabela 329. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema ukupnoj težini štitaste žlezde (50g)

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 50g	23	60,5	34	45,3	57	50,4
> 50g	15	39,5	41	54,7	56	49,6
Ukupno	38	100	75	100	113	100
χ^2=2,33	p=0,127		OR=0,54		95% CI 0,24-1,20	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 0,9% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 330 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali retrosternalnu propagaciju štitaste žlezde u odnosu na kontrole (OR 0,12, p<0,05).

Tabela 330. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije štitaste žlezde

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	36	94,7	52	68,4	88	77,2
Da	2	5,3	24	31,6	26	22,8
Ukupno	38	100	76	100	114	100
χ^2=9,96	**p=0,002**		OR=0,12		95% CI 0,03-0,54	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

U tabeli 331 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na prisustvo recidivantne strume. Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo recidivantne strume.

Tabela 331. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na prisustvo recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	37	97,4	73	96,1	110	96,5
Da	1	2,6	3	3,9	4	3,5
Ukupno	38	100	76	100	114	100
Fišer	p=1,0		OR=0,66		95% CI 0,07-6,5	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 332 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja, kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu nije nađena normalna raspodela podataka ($p<0,001$).

Tabela 332. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
10,2	9,4	6,0	3,75-14,0	1	52	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 333 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja. Kod obolelelih sa PTMC je statistički značajno ređe bolest trajala duže od pet godina u odnosu na kontrole (OR 0,37, $p<0,05$).

Tabela 333. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 5 godina	21	55,3	24	31,6	45	39,5
> 5 godina	17	44,7	52	68,4	69	60,5
Ukupno	38	100	76	100	114	100
χ^2=5,95	**p=0,015**		OR=0,37		95% CI 0,17-0,83	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Preoperativna primena radiojoda

Prikaz distribucije obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema preoperativnoj primeni radiojoda nije moguća obzirom da pacijenti sa polinodoznom toksičnom strumom nisu primali radiojod.

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

U tabeli 334 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu nije nađena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 334. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
0,94	1,70	0,37	0,04-1,16	0,0	11,95	12
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 335 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost TSH..

Tabela 335. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L)

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	16	50,0	37	52,9	53	52,0
0,4-4,0 mU/L	14	43,8	31	44,3	45	44,1
> 4,0 mU/L	2	6,2	2	2,9	4	3,9
Ukupno	32	100	70	100	102	100
χ^2=0,68	p=0,71					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 10,5% ispitanika					

U tabeli 336 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema vrednosti medijane TSH (0,37 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane TSH.

Tabela 336. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema vrednosti medijane TSH

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,37mU/L	15	46,9	36	51,4	51	50,0
> 0,37mU/L	17	53,1	34	48,6	51	50
Ukupno	32	100	70	100	102	100
χ^2=0,18	p=0,670		OR=1,20		95% CI 0,52-2,77	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 10,5% ispitanika					

Antitela na TSH receptore (TrAb

U tabeli 337 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu je nađena normalna raspodela podataka ($p>0.05$). Svi pacijenti su imali normalnu vrednost TrAb (<1.75), te ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 337. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
0,56	0,32	0,50	0,30-0,92	0,10	1,20	79
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

U tabeli 338 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu nije nađena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 338. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
26,46	55,57	10,0	0,50-22,72	0,03	328,6	58
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 339 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na normalnu vrednost At-TPO od 35,0 IU/mL. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti At-TPO.

Tabela 339. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnoj vrednosti At-TPO

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 35,0 IU/ml	16	72,7	29	85,3	45	80,4
> 35,0 IU/ml	6	27,3	5	14,7	11	19,6
Ukupno	22	100	34	100	56	100
χ^2=1,37	p=0,248		OR=2,18		95% CI 0,57-8,26	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 50,9% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

U tabeli 340 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0.001).

Tabela 340. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (µg/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
498,0	1271,1	163,5	52,3-313,0	0,7	9000	58
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 341 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 µg/L).

Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti Tg.

Tabela 341. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnoj vrednosti za Tg

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40,0 µg/L	4	2,1	2	5,4	6	10,7
> 40,0 µg/L	15	78,9	35	94,6	50	89,3
Ukupno	19	100	37	100	56	100
χ^2=3,21	p=0,073		OR=0,21		95% CI 0,04-1,30	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 50,9% ispitanika					

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 342 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 342. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (IU/mL)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
31,3	76,1	13,0	1,7-20,0	0,1	500,9	50
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 343 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednost At-Tg.

Tabela 343. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema referentnoj vrednosti At-Tg

At-Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20,0 IU/mL	18	75,0	37	92,5	55	85,9
> 20,0 IU/mL	6	25,0	3	7,5	9	14,1
Ukupno	24	100	40	100	64	100
χ^2=3,80	p=0,051		OR=4,11		95% CI 0,92-18,35	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 43,9% ispitanika					

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

U tabeli 344 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su visoko statistički značajno češće živela u endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 61 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 61,43, p<0,001).

Tabela 344. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	7	58,3	86	98,9	93	93,9
Da	5	41,7	1	1,1	6	6,1
Ukupno	12	100	87	100	99	100
Fišer	**p=0,000**		OR=61,43		95% CI 6,28-601,20	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

U tabeli 345 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema životu na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o životu na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 345. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema životu na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	26	81,2	61	91,0	87	87,9
Da	6	18,8	6	9,0	12	12,1
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=0,194		OR=2,35		95% CI 0,69-7,96	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

U tabeli 346 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području. Između obolelih sa PTMC i kontrola, nije postojala statistički značajna razlika prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Tabela 346. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	34	89,5	72	94,7	106	93,0
Da	4	10,5	4	5,3	8	7,0
Ukupno	38	100	76	100	114	100
Fišer	p=0,438		OR=2,12		95% CI 0,50-8,98	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 347 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu u godinama. Prema K-S testu nije normalna raspodela podataka ($p<0.001$).

Tabela 347. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, za dužinu života na endemskom području u detinjstvu

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
17,3	11,8	17,0	9,0-20,2	3,0	46,0	2
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 348 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema dužini života na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 348. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema dužini života na endemskom području u detinjstvu

Dužina života na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 17 godine	30	93,8	62	95,4	92	94,8
> 17 godine	2	6,2	3	4,6	5	5,2
Ukupno	32	100	65	100	97	100
Fišer	p=1,0		OR=1,38		95% CI 0,22-8,69	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 14,9% ispitanika					

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti

U tabeli 349 prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije.

Tabela 349. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	31	96,9	62	92,5	93	93,9
Da	1	3,1	5	7,5	6	6,1
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=0,661		OR=0,40		95% CI 0,04-3,57	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Tabela 350. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nema	31	96,9	62	92,5	93	93,9
Kolon	0	0	1	1,5	1	1,0
Dojka	1	3,1	3	4,5	4	4,0
Više karcinoma	0	0	1	1,5	1	1,0
Ukupno	32	100	67	100	99	100
χ^2=1,10	p=0,778					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

U tabeli 350 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze.

Pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U tabeli 351 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde. Obzirom da nije bilo obolelih sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom tiroidee, ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 351. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema porodičnoj anamnezi za karcinom štitaste žlezde

Porodična anamneza - karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	32	100	66	98,5	98	99,0
Da	0	0	1	1,5	1	1,0
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=1,0		OR=0,67		95% CI 0,59-0,77	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Jonizujuće zračenje

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju prikazana je u tabeli 352. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju.

Tabela 352. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju

Izloženost jonizujućem zračenju	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	32	100	64	95,5	96	97,0
Da	0	0	3	4,5	3	3,0
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=0,549		OR=0,67		95% CI 0,58-0,77	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima prikazana je u tabeli 353. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima.

Tabela 353. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	32	100	66	98,5	98	99,0
Da	0	0	1	1,5	1	1,0
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=1,0		OR=0,67		95% CI 0,59-0,77	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod % ispitanika					

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U tabeli 354 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije. Između obolelih i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi.

Tabela 354. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	17	53,1	42	62,7	59	59,6
Da	15	46,9	25	37,3	40	40,4
Ukupno	32	100	67	100	99	100
χ^2=0,82	p=0,365		OR=1,48		95% CI 0,63-3,48	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Dijabetes tip 2

Tabela 355. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema podatku o dijabetesu tip 2

Dijabetes tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	28	87,5	53	79,1	81	81,8
Da	4	12,5	14	20,9	18	18,2
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=0,409		OR=0,54		95% CI 0,16-1,80	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

U tabeli 355 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema podatku o dijabetesu tip 2. Između obolelih i kontrola

operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi.

U tabeli 356 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 356. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2

Grupa leka u terapiji dijabetesa tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nema dijabetes	28	87,5	53	79,1	81	81,8
Metformin	2	6,2	10	14,9	12	12,1
Metformin+Gliklazid	1	3,1	1	1,5	2	2,0
Insulin+Metformin	0	0	1	1,5	1	1,0
Insulin	1	3,1	2	3,0	3	3,0
Ukupno	32	100	67	100	99	100
χ^2=2,30	p=0,682					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

U tabeli 357 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Tabela 357. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Metformin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	1	25,0	2	14,3	3	16,7
Da	3	75,0	12	85,7	15	83,3
Ukupno	4	100	14	100	18	100
Fišer	p=1,0		OR=0,50		95% CI 0,03-7,54	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu su kompletni za pacijente koji su dali podatak o dijabetesu gde nedostaje 13.2% podataka					

U tabeli 358 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 358. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2

Insulin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	3	75,0	11	78,6	14	77,8
Da	1	25,0	3	21,4	4	22,2
Ukupno	4	100	14	100	18	100
Fišer	p=1,0		OR=1,22		95% CI 0,09-16,43	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu su kompletni za pacijente koji su dali podatak o dijabetesu gde nedostaje 13.2% podataka					

Lečena anemija

Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema podatku o lečenju anemije je prikazano u tabeli 359. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije.

Tabela 359. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	26	81,2	56	83,6	82	82,8
Da	6	18,8	11	16,4	17	17,2
Ukupno	32	100	67	100	99	100
χ^2=0,08	p=0,774		OR=1,18		95% CI 0,39-3,52	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Hemioterapija

Tabela 360. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije

Hemioterapija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	32	100	63	94,0	95	96,0
Da	0	0	4	6,0	4	4,0
Ukupno	32	100	67	100	99	100
Fišer	p=0,301		OR=0,66		95% CI 0,58-0,76	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog

razloga je prikazano u tabeli 360. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga.

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 361 je je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na ABO tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ABO tip krvne grupe

Tabela 361. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na ABO tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	18	58,1	19	35,8	37	44,0
A	10	32,3	19	35,8	29	34,5
B	1	3,2	9	17,0	10	11,9
AB	2	6,5	6	11,3	8	9,5
Ukupno	31	100	53	100	84	100
χ^2=5,86	p=0,119					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 26,3% ispitanika					

U tabeli 362 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na AB tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na AB tip krvne grupe.

Tabela 362. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na AB tip krvne grupe

Krvna grupa AB	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	29	93,5	47	88,7	76	90,5
Da	2	6,5	6	11,3	8	9,5
Ukupno	31	100	53	100	84	100
Fišer	p=0,704		OR=0,54		95% CI 0,10-2,86	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 363 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na O krvnu grupu ispitanika. Oboleli sa PTMC su statistički značajno češće imali nultu krvnu grupu u odnosu na kontrole (OR 2,48, $p<0,05$).

Tabela 363. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na nultu krvnu grupu

Krvna grupa 0	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	13	41,9	34	64,2	47	56,0
Da	18	58,1	19	35,8	37	44,0
Ukupno	31	100	53	100	84	100
χ^2=3,92	**p=0,048**		OR=2,48		95% CI 1,0-6,14	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 364 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na rezuz faktoru ispitanika.

Tabela 364. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	8	25,8	9	18,0	17	21,0
Pozitivan	23	74,2	41	82,0	64	79,0
Ukupno	31	100	50	100	81	100
χ^2=0,70	p=0,402		OR=0,63		95% CI 0,21-1,86	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 28,9% ispitanika					

Pušački status

U tabeli 365 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 365. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	8	25,0	26	38,8	34	34,3
Bivši pušač	12	37,5	24	35,8	36	36,4
Pušač	12	37,5	17	25,4	29	29,3
Ukupno	32	100	67	100	99	100
χ^2=2,31	p=0,316					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

U tabeli 366 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio. Između obolelih

sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio.

Tabela 366. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	8	25,0	26	38,8	34	34,3
Bivši pušač ili pušač	24	75,0	41	61,2	65	65,7
Ukupno	32	100	67	100	99	100
χ^2=1,83	p=0,176		OR=1,90		95% CI 0,74-4,86	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,2% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 367 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu je nađena normalna distirbucija (p>0,05) za sve tri varijable.

Tabela 367. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	73,8	13,4	72,5	64,8-83,0	45,0	115,0	16
Visina (m)	1,68	0,08	1,68	1,63-1,74	1,50	1,97	
BMI	26,1	4,1	25,9	23,1-28,5	16,5	36,7	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 368 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema aritmetičkoj sredinin težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema medijani težine ispitanika.

Tabela 368. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema aritmetičkoj sredini težine ispitanika

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 74 kg	19	59,4	35	53,0	54	55,1
> 74 kg	13	40,6	31	47,0	44	44,9
Ukupno	32	100	66	100	98	100
χ^2=0,35	p=0,554		OR=0,77		95% CI 0,33-1,82	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 14% ispitanika					

U tabeli 369 prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema aritmetičkoj sredini visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu visine ispitanika.

Tabela 369. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema aritmetičkoj sredini visine ispitanika

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,68 m	21	65,6	39	59,1	60	61,2
> 1,68 m	11	34,4	27	40,9	38	38,8
Ukupno	32	100	66	100	98	100
χ^2=0,39	p=0,534		OR=0,76		95% CI 0,31-1,82	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 14% ispitanika					

U tabeli 370 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema aritmetičkoj sredini BMI. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema vrednosti medijane BMI.

Tabela 370. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema aritmetičkoj sredini BMI

BMI	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 26	15	46,9	35	53,0	50	51,0
> 26	17	53,1	31	47,0	48	49,0
Ukupno	32	100	66	100	98	100
χ^2=0,33	p=0,568		OR=1,28		95% CI 0,55-2,98	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 14,0% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 98 ispitanica. U tabeli 371 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna.

Tabela 371. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	4	14,3	5	8,8	9	10,6
Da	24	85,7	52	91,2	76	89,4
Ukupno	28	100	57	100	85	100
Fišer	p=0,469		OR=0,58		95% CI 0,14-2,34	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,3% ispitanika					

U tabeli 372 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o broju trudnoća.

Tabela 372. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o broju trudnoća

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	13	54,2	30	57,7	43	56,6
> 2 trudnoće	11	45,8	22	42,3	33	43,4
Ukupno	24	100	52	100	76	100
χ^2=0,08	p=0,773		OR=1,15		95% CI 0,44-3,05	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 22,4% ispitanika					

U tabeli 373 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno jedno ili nijedno dete i više od jednog živorođenog deteta. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na broj živorođene dece.

Tabela 373. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na broj živorođene dece

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 živorođeno dete	6	26,1	8	16,3	14	19,4
> 1 živorođeno dete	17	73,9	41	83,7	58	80,6
Ukupno	23	100	49	100	72	100
χ^2=0,95	p=0,329		OR=0,55		95% CI 0,17-1,84	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod % ispitanika					

U tabeli 374 prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema vremenu menarhe posle 12. godine. Prema K-S testu nije nađena normalna distribucija podataka ($p<0,05$), te je korišćena medijana 13 godina. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika prema menarhi posle 12. godine

Tabela 374. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema vremenu menarhe posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	6	21,4	11	19,3	17	20,0
> 12 godina	22	78,6	46	80,7	68	80,0
Ukupno	28	100	57	100	85	100
χ^2=0,05	p=0,817		OR=0,88		95% CI 0,29-2,68	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,3% ispitanika					

U tabeli 375 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Tabela 375. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	1	3,6	4	7,0	5	5,9
Da	27	96,4	53	93,0	80	94,1
Ukupno	28	100	57	100	85	100
Fišer	p=1,0		OR=2,04		95% CI 0,22-19,14	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,3% ispitanika					

U tabeli 376 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 376. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	23	82,1	44	77,2	67	78,8
Da	5	17,9	13	22,8	18	21,2
Ukupno	28	100	57	100	85	100
χ^2=0,28	p=0,600		OR=0,74		95% CI 0,23-2,32	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 13,3% ispitanika					

U tabeli 377 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci). Između obolelih sa PTMC i kontrola sa polinodoznom toksičnom strumom nije postojala statistički značajna razlika prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva.

Tabela 377. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 60 meseci	3	60,0	13	100	16	88,9
> 60 meseci	2	40,0	0	0	2	11,1
Ukupno	5	100	13	100	18	100
Fišer	p=0,065		OR=0,19		95% CI 0,07-0,52	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 378 su prikazane varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume.

Faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog polinodozne toksične strume je podatak o krvnoj grupi O ispitanika (OR 2,48, 95% CI 1,0-6,14, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog polinodozne toksične strume su retrosternalna propagacija strume (OR 0,12, 95% CI 0,03-0,54, p<0,05) i dužina trajanje bolesti duže od pet godina (OR 0,37, 95% CI 0,17-0,83, p<0,05).

Tabela 378. Varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume

Varijabla	N	OR	p
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	114	0,12	p<0,05
Dužina trajanja bolesti (>5/≤5 godina)	114	0,37	p<0,05
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	84	2,48	p<0,05

Univarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 379 su prikazani rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume. Obeležja posmatranja koja su karakteristična samo za ženski pol nisu analizirana sa ULRA.

Prema rezultatima ULRA, faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog polinodozne toksične strume je podatak o nultoj krvnoj grupi ispitanika (OR 2,48, 95% CI 1,00-6,14, p<0,05), dok su značajni protektivni faktori za PTMC retrosternalna propagacija štitaste žlezde (OR 0,12, 95% CI 0,03-0,54, p<0,05) i dužina trajanje bolesti duže od pet godina (OR 0,37, 95% CI 0,17-0,83, p<0,05).

Tabela 379. Rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	114	1,59	0,48-5,32	0,449
Starost (>45/≤45 godina)	114	0,60	0,23-1,59	0,308
Tip operacije (TT/HT)	114	1,54	0,30-8,03	0,606
Ukupna težina štitaste žlezde medijana (>50/≤50g)	113	0,54	0,24-1,20	0,129
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	114	0,12	0,03-0,54	**0,006**
Recidivantna struma (Da/Ne)	114	0,66	0,07-6,54	0,721
Dužina trajanja bolesti (>5/≤5 godina)	114	0,37	0,17-0,83	**0,016**
TSH medijana (>0,37/≤0,37 mU/L)	102	1,20	0,52-2,77	0,670
At-TPO referentna (>35,0/≤35,0 IU/mL)	56	2,18	0,57-8,26	0,254
Tg referentna (>40,0/≤40,0 μg/L)	56	0,21	0,04-1,30	***0,094***
At-Tg referentna (>20.0/≤20.0 IU/mL)	64	4,11	0,92-18,35	***0,064***
Život na endemskom području u detinjstvu (Da/Ne)	99	2,35	0,69-7,96	0,171
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	114	2,12	0,50-8,98	0,309
Lična anamneza - Malignitet druge lokalizacije (Da/Ne)	99	0,40	0,04-3,57	0,412
Porodična anamneza – karcinom štitaste žlezde (Da/Ne)	99	-	-	1,0
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	99	-	-	0,999
Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (Da/Ne)	99	-	-	1,0
HTA (Da/Ne)	99	1,48	0,63-3,48	0,366
DM tip 2 (Da/Ne)	99	0,54	0,16-1,80	0,316
Lečena anemija (Da/Ne)	99	1,18	0,39-3,52	0,774
Hemioterapija (Da/Ne)	99	-	-	0,999
Krvna grupa AB (Da/Ne)	84	0,54	0,10-2,86	0,469

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	84	2,48	1,00-6,14	**0,050**
Rezus faktor (Pozitivan/Negativan)	81	0,63	0,21-1,86	0,404
Pušački status – bilo kada (Da/Ne)	99	1,90	0,74-4,86	0,179
Težina medijana (>74/≤74kg)	98	0,77	0,33-1,82	0,554
Visina medijana (>1,68/≤1,68m)	98	0,76	0,31-1,82	0,534
BMI medijana (>26/≤26)	98	1,28	0,55-2,98	0,568

Multivarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 380 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 (boldovani podaci u tabeli 379) sa najnižom kompletnošću podataka za varijablu tireoglobulin (49,1%). Varijabla retrosternalna propagacija nije uključena u analizu zbog teoretske neosnovanosti i nemogućnosti tumačenja rezultata. Prema rezultatu ove MLRA nisu utvrđeni nezavisni faktori rizika i/ili protektivni faktori.

Tabela 380. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (p<0,10, N>49%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Dužina trajanja bolesti (>5/≤5 godina)	114	0,50	0,10-2,47	0,391
Tg referentna (>40,0/≤40,0 μg/L)	56	1,77	0,12-25,66	0,676
At-Tg referentna (>20.0/≤20.0 IU/mL)	64	2,28	0,30-17,24	0,425
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	84	2,08	0,48-9,03	0,330

Obzirom na visok procenat nekompletnosti podataka za varijable tireoglobulin i anti tireoglobulinska antitela ove varijable su isključene i učinjena je nova MLRA sa najnižom kompletnošću podataka za varijablu nulta krvna grupa (73%). Rezultati ove MLRA su prikazani u tabeli 381.

Tabela 381. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog polinodozne toksične strume (p<0,10, N>73%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Dužina trajanja bolesti (>5/≤5 godina)	114	0,37	0,14-0,95	**0,038**
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	84	2,61	1,02-6,67	**0,045**

Prema rezultatima ove MLRA, nezavisni faktor rizika za PTMC kod operisanih zbog polinodozne toksične strume je podatak o nultoj krvnoj grupi pacijenta (OR 2,61, 95% CI 1,02-6,67, p<0,05), dok je nezavisni protektivni faktor dužina trajanje bolesti duža od pet godina (OR 0,37, 95% CI 0,14-0,95, p<0,05).

4.8 Anamnestička studija osoba operisanih zbog toksičnog adenoma

U grupi ispitanika sa toksičnim adenomom je bilo 9 obolelih i duplo više kontrola (18) što čini ukupno 27 ispitanika.

Pol

Na tabeli 382 je prikazana zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma. Odnos muškaraca prema ženama je bio 1:4,4.

Tabela 382. Zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma

Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	5	18,5	1:4,4
Žene	22	81,5	
Ukupno	27	100	

Na tabeli 383 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 383. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	0	0	5	27,8	5	18,5
Žene	9	100	19	72,2	22	81,5
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=0,136		OR= 1,69		95% CI 1,20-2,40	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Uzrast

Na tabeli 384 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,001$). Najmlađi ispitanik je imao 27 godina, dok je najstariji imao 76 godina.

Tabela 384. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
53,7	10,9	56,0	45,0-62,0	27	76	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Tabela 385. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	0	0	0	0	0	0
21-30	0	0	1	5,6	1	3,7
31-40	0	0	2	11,1	2	7,4
41-50	4	44,4	3	16,7	7	25,9
51-60	4	44,4	5	27,8	9	33,3
61-70	1	11,1	6	33,3	7	25,9
71-80	0	0	1	5,6	1	3,7
80+	0	0	0	0	0	0
Ukupno	9	100	18	100	27	100
$\chi^2=5,43$	p=0,366					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Na tabeli 385 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema starosnim grupama kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma. Najmlađi ispitanik sa PTMC je imao 43 godina, dok je najstariji imao 65 godina. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika prema uzrastu.

Na tabeli 386 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog toksičnog adenoma, koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma.

Tabela 386. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog toksičnog adenoma, prema starosnim grupama ≤45 godina i >45 godina

Starosne grupe prema TNM	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	2	22,2	5	27,8	7	25,9
>45 godina	7	77,8	13	72,2	20	74,1
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=1,0		OR=1,35		95% CI 0,20-8,82	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Na tabeli 387 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije kod operisanih zbog toksičnog adenoma. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na opsežnost operacije.

Tabela 387. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema opsežnosti operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	6	66,7	17	94,4	23	85,2
TT	3	33,3	1	5,6	4	14,8
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=0,093		OR=8,50		95% CI 0,74-98,2	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Težina štitaste žlezde

U tabeli 388 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma. Prema K-S testu je utvrđena normalna raspodela podataka (p>0,05) te je korišćena aritmetička sredina kao mera centralne tendencije. Prosečna težina štitaste žlezde je bila 23,6 grama.

Tabela 388. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog toksičnog adenoma (grami)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
23,6	16,4	18,0	11,0-32,0	7,0	72,0	4
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 389 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema vrednosti aritmetičke sredine (zaokružena na 24g). Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na težinu štitaste žlezde.

Tabela 389. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema ukupnoj težini štitaste žlezde

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 24g	7	77,8	8	57,1	15	65,2
> 24g	2	22,2	6	42,9	8	34,5
Ukupno	9	100	14	100	23	100
Fišer	p=0,400		OR=0,38		95% CI 0,06-2,53	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 14,8% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 390 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije.

Tabela 390. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	9	100	15	83,3	24	88,9
Da	0	0	3	16,7	3	11,1
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=0,529		OR=0,62		95% CI 0,46-0,85	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

U tabeli 391 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na prisustvo recidivantne strume. Između obolelih sa

PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo recidivantne strume.

Tabela 391. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na prisustvo recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	8	88,9	18	100	26	96,3
Da	1	11,1	0	0	1	3,7
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=0,333		OR=0,31		95% CI 0,17-0,55	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 392 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja (u godinama), kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod operisanih zbog toksičnog adenoma. Prema K-S testu je utvrđena normalna raspodela podataka ($p>0,05$).

Tabela 392. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja bolesti osnovnog oboljenja kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
5,2	4,1	3,0	2,0-7,0	1	17	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 393 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema dužini trajanja bolesti.

Tabela 393. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema dužini trajanja bolesti osnovnog oboljenja

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 10 godina	7	77,8	16	88,9	23	85,2
> 10 godina	2	22,2	2	11,1	4	14,8
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=0,582		OR=2,29		95% CI 0,27-19,66	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Preoperativna primena radiojoda

U grupi ispitanika sa toksičnim adenomom nije bilo pacijenata koji su primali preperativno radiojod.

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

U tabeli 394 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma. Prema K-S testu je nađena normalna raspodela podataka (p>0,05).

Tabela 394. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma (mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
0,54	0,68	0,34	0,07-0,77	0,01	2,59	2
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 395 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L). Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost TSH.

Tabela 395. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema referentnim vrednostima za TSH

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	7	87,5	8	47,1	15	60,0
0,4-4,0 mU/L	1	12,5	9	52,9	10	40,0
> 4,0 mU/L	0	0	0	0	0	0
Ukupno	8	100	17	100	25	100
Fišer	p=0,088					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 396 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema aritmetičkoj sredini vrednosti TSH. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na vrednost medijane TSH.

Tabela 396. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema aritmetičkoj sredini vrednosti TSH

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,54 mU/L	7	87,5	10	58,8	17	68,0
> 0,54 mU/L	1	12,5	7	41,2	8	32,0
Ukupno	8	100	17	100	25	100
Fišer	p=0,205		OR=0,20		95% CI 0,02-2,05	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

Antitela na TSH receptore (TrAb)

Vrednosti TrAb nisu grafički prikazane, obzirom da ovaj podatak nedostaje kod 92.6% ispitanika sa toksičnim adenomom, tj poznat je za samo dva ispitanika iz ove grupe. Normalnu vrednost TrAb je imala jedna kontrola, dok je blago povišenu vrednost imao jedan oboleli.

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

U tabeli 397 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$).

Tabela 397. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
86,8	184,5	11,8	6,3-31,0	0,20	600,0	16
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 398 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na normalnu vrednost At-TPO od 35,0 IU/mL. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti At-TPO.

Tabela 398. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema referentnoj vrednosti At-TPO

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 35,0 IU/ml	3	60,0	6	100,0	9	81,8
> 35,0 IU/ml	2	40,0	0	0	2	18,2
Ukupno	5	100	6	100	11	100
Fišer	p=0,182		OR=0,33		95% CI 0,13-0,84	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 59,3% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

U tabeli 399 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma. Obzirom da ovaj podatak nedostaje kod 55,6% ispitanika ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 399. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma (µg/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
195,8	325,0	105,4	37,9-170,0	5,7	1176,0	15
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 400 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma. Obzirom da ovaj podatak nedostaje kod 44,4% ispitanika ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 400. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma (IU/mL)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
25,4	40,2	16,9	4,9-20,0	0,10	163,6	12
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

U tabeli 401 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su statistički značajno češće živela u endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 28,5 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 28,5 $p<0,05$).

Tabela 401. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	2	40,0	19	95,0	21	84,0
Da	3	60,0	1	5,0	4	16,0
Ukupno	5	100	20	100	25	100
Fišer	**p=0,016**		OR=28,5		95% CI 1,93-420,5	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 402 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema životu na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih

sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o životu na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 402. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema životu na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	8	88,9	12	75,0	20	80,0
Da	1	11,1	4	25,0	5	20,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,621		OR=0,38		95% CI 0,04-4,0	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 403 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o sadašnjem životu na endemskom području.

Tabela 403. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	7	77,8	16	88,9	23	85,2
Da	2	22,2	2	11,1	4	14,8
Ukupno	9	100	18	100	27	100
Fišer	p=0,582		OR=2,29		95% CI 0,27-19,66	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

Učestalost PTMC u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu nije dalje analizirana zbog malog broja ispitanika.

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti i pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U grupi ispitanika operisanih zbog toksičog adenoma nije bilo ispitanika sa pozitivnom ličnom anamnezom za maligne bolesti ili sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom štitaste žlezde.

Jonizujuće zračenje i izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

U grupi ispitanika operisanih zbog toksičog adenoma je jedan ispitanik iz grupe kontrola bio izložen jonizujućem zračenju (u terapijske svrhe ili kao profesionalna izloženost), dok je jedan ispitanik, takođe iz grupe kontrola, bio izložen hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalna izloženost).

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U tabeli 404 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije. Između obolelih i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi.

Tabela 404. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	4	44,4	10	62,5	14	56,0
Da	5	55,6	6	37,5	11	44,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,434		OR=2,08		95% CI 0,40-11,0	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 405 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema podatku o dijabetesu tip 2. Između obolelih i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi. Obzirom da nije bilo obolelih sa PTMC sa dijabetesom tip 2, u grupi ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma, ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 405. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema podatku u ličnoj anamnezi o dijabetesu tip 2

Dijabetes tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	9	100	13	81,2	22	80,0
Da	0	0	3	18,8	3	12,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,280		OR=0,59		95% CI 0,42-0,84	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

Lečena anemija

Tabela 406. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	7	77,8	15	93,8	22	88,0
Da	2	22,2	1	6,2	3	12,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,530		OR=4,29		95% CI 0,33-55,58	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije je prikazano u tabeli 406.

Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o lečenju anemije.

Hemioterapija

U grupi ispitanika operisanih zbog toksičnog adenoma nije bilo ispitanika koji su primali hemioterapiju.

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 407 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na ABO tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ABO tip krvne grupe.

Tabela 407. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na ABO tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	3	33,3	8	50,0	11	44,0
A	3	33,3	5	31,2	8	32,0
B	3	33,3	1	6,2	4	16,0
AB	0	0	2	12,5	2	8,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
χ^2=4,14	p=0,247					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 408 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na nultu krvnu grupu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na nultu krvnu grupu.

Tabela 408. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na nultu krvnu grupu

Nulta krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	6	66,7	8	50,0	14	56,0
Da	3	33,3	8	50,0	11	44,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,677		OR=0,50		95% CI 0,09-2,73	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 409 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na rezuz faktoru ispitanika.

Tabela 409. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	2	25,0	2	13,3	4	17,4
Pozitivan	6	75,0	13	86,7	19	82,6
Ukupno	9	100	15	100	23	100
Fišer	p=0,589		OR=0,46		95% CI 0,05-4,11	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 14,8% ispitanika					

Pušački status

U tabeli 410 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 410. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	4	44,4	5	31,2	9	36,0
Bivši pušač	0	0	6	37,5	6	24,0
Pušač	5	55,6	5	31,2	10	40,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
χ^2=4,50	p=0,105					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 411 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema tome da li je ispitanik ikad pušio. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema tome da li je ispitanik ikad pušio.

Tabela 411. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	4	44,4	5	31,2	9	36,0
Bivši pušač ili pušač	5	55,6	11	68,8	16	64,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,671		OR=0,57		95% CI 0,10-3,07	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 412 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu je nađena normalna distirbucija (p>0,05) za sve tri ispitivane varijable.

Tabela 412. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	72,9	15,1	70,0	62,0-83,5	50,0	110,0	2
Visina (m)	1,68	0,1	1,68	1,62-1,72	1,55	1,88	
BMI	25,6	4,16	24,3	22,6-28,9	19,6	34,0	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 413 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti težine ispitanika.

Tabela 413. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti težine ispitanika

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 73 kg	5	55,6	10	62,5	15	60,0
> 73 kg	4	44,4	6	37,5	10	40,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=1,0		OR=1,33		95% CI 0,25-7,01	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 414 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti visine ispitanika.

Tabela 414. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti visine ispitanika

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,68 m	7	77,8	6	37,5	13	52,0
> 1,68 m	2	22,2	10	62,5	12	48,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=0,097		OR=0,17		95% CI 0,03-1,11	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

U tabeli 415 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti BMI ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti BMI ispitanika

Tabela 415. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti BMI ispitanika

BMI	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 26	5	55,6	10	62,5	15	60,0
> 26	4	44,4	6	37,5	10	40,0
Ukupno	9	100	16	100	25	100
Fišer	p=1,0		OR=1,33		95% CI 0,25-7,01	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 7,4% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 22 ispitanika. U tabeli 416 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i

kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna.

Tabela 416. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	0	0	1	8,3	1	4,8
Da	9	100	11	91,7	20	95,2
Ukupno	9	100	12	100	21	100
Fišer	p=1,0		OR=1,82		95% CI 1,22-2,70	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 4,5% ispitanika					

U tabeli 417 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Obolele sa PTMC su statistički značajno ređe imale više od dve trudnoće (OR 0,11, p<0,05).

Tabela 417. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o broju trudnoća

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	7	77,8	3	27,3	10	50,0
> 2 trudnoće	2	22,2	8	72,7	10	50,0
Ukupno	9	100	11	100	20	100
Fišer	**p=0,025**		OR=0,11		95% CI 0,01-0,84	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 9,1% ispitanika					

U tabeli 418 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno dvoje ili manje deteta i više od dvoje živorođenih deteta. Između obolelih sa PTMC i kontrola

operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika prema broju živorođene dece.

Tabela 418. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na broj živorođene dece

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 živorođene dece	9	100	9	81,8	18	90,0
> 2 živorođene dece	0	0	2	18,2	2	10,0
Ukupno	9	100	11	100	20	100
Fišer	p=0,479		OR=0,50		95% CI 0,32-0,79	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 9,1% ispitanika					

U tabeli 419 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema vremenu menarhe posle 12. godine. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika prema menarhi posle 12. godine

Tabela 419. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema vremenu menarhe posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	3	33,3	1	8,3	4	19,0
> 12 godina	6	66,7	11	91,7	17	81,0
Ukupno	9	100	12	100	21	100
Fišer	p=0,272		OR=0,18		95% CI 0,02-2,15	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 4,5% ispitanika					

U tabeli 420 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa.

Tabela 420. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	1	11,1	0	0	1	4,8
Da	8	88,9	12	100	20	95,2
Ukupno	9	100	12	100	21	100
Fišer	p=0,429		OR=2,50		95% CI 1,46-4,28	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 4,5% ispitanika					

U tabeli 421 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 421. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	6	66,7	10	83,3	16	76,2
Da	3	33,3	2	16,7	5	23,8
Ukupno	9	100	12	100	21	100
Fišer	p=0,611		OR=2,50		95% CI 0,32-19,53	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 4,5% ispitanika					

U tabeli 422 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema medijani dužine upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤6 i

>6 meseci). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma nije postojala statistički značajna razlika prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Tabela 422. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 6 meseci	2	66,7	0	0	2	40,0
> 6 meseci	1	33,3	2	100	3	60,0
Ukupno	3	100	2	100	5	100
Fišer	p=0,400		OR=3,0		95% CI 0,61-14,86	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 423 je prikazana varijabla koja je pokazala statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog toksičnog adenoma. Faktor rizika za PTMC kod žena operisanih zbog toksičnog adenoma je podatak o više od dve trudnoće (OR 0,11, 95% CI 0,01-0,84, p<0,05).

Tabela 423. Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

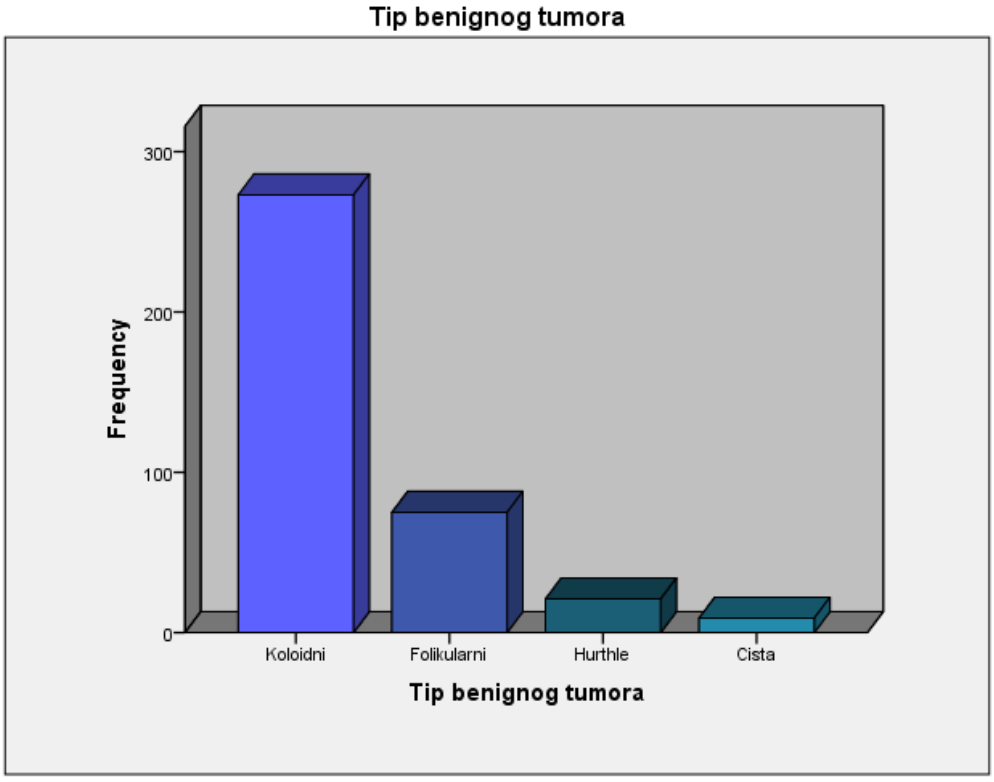
Varijabla	N	OR	p
Obeležja karakteristična za ženski pol (22 ispitanika)			
Broj trudnoća (>2/≤2)	20	0,11	p<0,05

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

Obzirom da je u grupi ispitanika sa toksičnim adenomom bilo samo 27 ispitanika ova grupa nije analizirana sa ULRA i MLRA, to jest analizirana je samo do nivoa statističke analize značajnosti razlike učestalosti (hi-kvadrat test, Fišer-ov T test).

4.9 Anamnestička studija osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

U grupi ispitanika sa benignim tumorom je bilo 126 obolelih i duplo više kontrola (252) što čini ukupno 378 ispitanika. U ovu heterogenu grupu su uključeni svi pacijenti operisani zbog benignog tumora štitaste žlezde i to pacijenti sa koloidnim adenomom, folikularnim adenomom, Hurthle-cell adenomom i tiroidnom cistom (grafikon 4).



Grafikon 4. Tipovi benignog tumora štitaste žlezde uključeni u studiju

Iako se suštinski radi o heterogenoj grupi ispitanika sa različitim tipovima benignog oboljenja, nije postojala statistički značajna razlika između obolelih od PTMC i kontrola u odnosu na tip benignog oboljenja. Razlog tome je što su prvo formirane pojedinačne slučaj-kontrola grupe za svaki tip benignog oboljenja ponaosob, pa su tek onda objedinjenje u zajedničku grupu. Ovo je prikazanao u tabeli 424.

Tabela 424. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema tipu benignog tumora kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Tip benignog tumora	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Koloidni adenom	91	72,2	182	72,2	273	72,2
Folikularni adenom	25	19,8	50	19,8	75	19,8
Hurthle-cell adenom	7	5,6	14	5,6	21	5,6
Tiroidna cista	3	2,4	6	2,4	9	2,4
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=0,00	p=1,000					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Pol

Na tabeli 425 je prikazana zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Odnos muškaraca prema ženama je bio 1:5,2.

Tabela 425. Zastupljenost polova u grupi ispitanika operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Pol	n	%	Odnos M:Ž
Muškarci	61	16,1	1:5,2
Žene	317	83,9	
Ukupno	378	100	

Na tabeli 426 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pol.

Tabela 426. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema polu kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Pol	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	23	18,3	38	15,1	61	16,1
Žene	103	81,7	214	84,9	317	83,9
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=0,63	p=0,429		OR= 0,80		95% CI 0,45-1,40	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Uzrast

Na tabeli 427 je prikazana aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih kontrola (u godinama), kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$). Najmlađi ispitanik je imao 14 godina, dok je najstariji imao 78 godina.

Tabela 427. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost uzrasta obolelih od PTMC i njihovih, kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
50,0	13,9	52,0	39,8-61,0	14	78	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Na tabeli 428 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola prema starosnim grupama kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Najmlađi oboleli sa PTMC je imao 18 godina, dok je najstariji imao 77 godina. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika prema uzrastu.

Tabela 428. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema starosnim grupama

Starosne grupe	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
<20	2	1,6	4	1,6	6	1,6
21-30	11	8,7	20	7,9	31	8,2
31-40	16	12,7	50	19,8	66	17,5
41-50	23	18,3	48	19,0	71	18,8
51-60	41	32,5	64	25,4	105	27,8
61-70	24	19,0	53	21,0	77	20,4
71-80	9	7,1	13	5,2	22	5,8
80+	0	0	0	0	0	0
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=4,82	p=0,567					
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Na tabeli 429 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde , koristeći starosne grupe prema TNM klasifikaciji stadijuma bolesti za WDTC. Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starosnu grupu kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde.

Tabela 429. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola, operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, prema starosnim grupama ≤45 godina i >45 godina

Starosne grupe prema TNM	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤45 godina	41	32,5	101	40,1	142	37,6
>45 godina	85	67,5	151	59,9	236	62,4
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=2,04	p=0,154		OR=1,39		95% CI 0,88-2,17	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Opsežnost operacije

Na tabeli 430 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i njihovih kontrola u odnosu na opsežnost operacije kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno ređe imali opsežniju operaciju štitaste žlezde u odnosu na kontrole (OR 1,67, $p<0,05$).

Tabela 430. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema opsežnosti operacije

Opsežnost operacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
HT	61	48,4	154	61,1	215	56,9
TT	65	51,6	98	38,9	163	43,1
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=5,52	**p=0,019**		OR=1,67		95% CI 1,09-2,58	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Težina štitaste žlezde

U tabeli 431 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka ($p<0,05$).

Tabela 431. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne težine štitaste žlezde kod obolelih od PTMC i kontrola, kod osoba operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (grami)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
36,0	43,0	25,0	14,0-43,0	2,0	490,0	39
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 432 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, u odnosu na ukupnu težinu štitaste žlezde prema medijani (25 grama). Između obolelih od PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema ukupnoj težini štitaste žlezde.

Tabela 432. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema ukupnoj težini štitaste žlezde

Težina štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25g	63	50,0	108	50,7	171	50,4
> 25g	63	50,0	105	49,3	168	49,6
Ukupno	126	100	213	100	339	100
χ^2=0,02	p=0,900		OR=1,03		95% CI 0,66-1,60	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 10,3% ispitanika					

Retrosternalna propagacija štitaste žlezde

U tabeli 433 prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije. Između obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije.

Tabela 433. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na prisustvo retrosternalne propagacije

Retrosternalna propagacija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	121	96,0	239	94,8	360	95,2
Da	5	4,0	13	5,2	18	4,8
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=0,26	p=0,608		OR=0,76		95% CI 0,26-2,18	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Recidivantna struma

U tabeli 434 je prikazana distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na prisustvo recidivantne strume. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika.

Tabela 434. Distribucija obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na prisustvo recidivantne strume

Recidivantna struma	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	122	96,8	244	96,8	366	96,8
Da	4	3,2	8	3,2	12	3,2
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=0,0	p=1,0		OR=1,0		95% CI 0,30-3,39	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Dužina trajanja bolesti (osnovnog oboljenja)

U tabeli 435 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja osnovnog oboljenja (u godinama), kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola, kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije nađena normalna raspodela podataka (p<0,001).

Tabela 435. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost ukupne dužine trajanja osnovnog oboljenja kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora (godine)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
7,1	7,2	5,0	2,0-11,0	1	47	0
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 436 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema medijani dužine trajanja osnovnog oboljenja. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika prema dužini trajanja osnovnog oboljenja.

Tabela 436. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema dužini trajanja osnovnog oboljenja

Dužina trajanja boelsti	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 5 godina	65	51,6	145	57,5	210	55,6
> 5 godina	61	48,4	107	42,5	168	44,4
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=1,20	p=0,272		OR=1,27		95% CI 0,83-1,95	
Napomena	Nema nedostajućih podataka					

Preoperativna primena radiojoda

Prikaz distribucije obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema preoperativnoj primeni radiojoda nije moguća obzirom da se kod ovog tipa oboljenja ne koristi radiojod.

Tireo stimulirajući hormon (TSH)

Tabela 437. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (mU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
1,51	1,56	1,20	0,67-1,83	0,01	16,6	34
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 437 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost TSH (mU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije nađena normalna distribucija podataka ($p<0,001$).

U tabeli 438 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnim vrednostima za TSH (0,4 do 4,0 mU/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na referentnu vrednost TSH.

Tabela 438. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnim vrednostima za TSH

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 0,4 mU/L	13	11,3	31	13,5	44	12,8
0,4-4,0 mU/L	99	86,1	188	82,1	287	83,4
> 4,0 mU/L	3	2,6	10	4,4	13	3,8
Ukupno	115	100	229	100	344	100
χ^2=1,07	p=0,585					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 9,0% ispitanika					

Tabela 439. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema vrednosti medijane TSH

TSH	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,2 mU/L	49	42,6	124	54,1	173	50,3
> 1,2 mU/L	66	57,4	105	45,9	171	49,7
Ukupno	115	100	229	100	344	100
χ^2=4,08	**p=0,043**		OR=1,59		95% CI 1,01-2,50	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 9,0% ispitanika					

U tabeli 439 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora prema vrednosti medijane TSH. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno češće imali višu vrednost TSH u odnosu na kontrole (OR 1,59, p<0,05).

Antitela na TSH receptore (TrAb)

U tabeli 440 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab (IU/L) kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka. Svi ispitanici operisani zbog benignog tumora štitaste žlezde su imali normalne vrednosti TrAb, te ova varijabla nije dalje analizirana.

Tabela 440. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tr-Ab kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (IU/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
0,53	0,34	0,33	0,30-0,70	0,1	1,6	340
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

Antitela na tireoperoksidazu (At-TPO)

Tabela 441. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (IU/ml)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
161,37	750,02	10,0	1,20-24,84	0,01	8211,0	176
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 441 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-TPO kod obolelih sa PTMC i

kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

U tabeli 442 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na normalnu vrednost At-TPO od 35,0 IU/mL. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti At-TPO.

Tabela 442. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnoj vrednosti At-TPO

At-TPO	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 35,0 IU/ml	47	73,4	113	81,9	160	79,2
> 35,0 IU/ml	17	26,6	25	18,1	42	20,8
Ukupno	64	100	138	100	202	100
χ^2=1,89	p=0,169		OR=1,64		95% CI 0,81-3,30	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 46,6% ispitanika					

Tireoglobulin (Tg)

Tabela 443. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (µg/L)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
169,72	406,18	64,40	29,13-182,72	0,20	5000,0	152
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 443 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost Tg (µg/L) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

U tabeli 444 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnoj vrednosti za Tg (40,0 μg/L). Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednosti Tg.

Tabela 444. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnoj vrednosti za Tg

Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40,0 μg/L	27	35,5	45	30,0	72	31,9
> 40,0 μg/L	49	64,5	105	70,0	154	68,1
Ukupno	76	100	150	100	226	100
χ^2=0,71	p=0,400		OR=0,78		95% CI 0,43-1,40	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 40,2% ispitanika					

Antitela na tireoglobulin (At-Tg)

U tabeli 445 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg (IU/mL) kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Prema K-S testu nije utvrđena normalna raspodela podataka (p<0,001).

Tabela 445. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost At-Tg kod obolelih od PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (IU/mL)

AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Minimalna	Maksimala	NP
70,72	333,18	15,0	4,10-20,40	0,10	4000,0	150
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci						

U tabeli 446 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnoj vrednosti At-Tg (20,0 IU/mL). Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika prema referentnoj vrednost At-Tg.

Tabela 446. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema referentnoj vrednosti At-Tg

At-Tg	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20,0 IU/mL	50	70,4	120	76,4	170	74,6
> 20,0 IU/mL	21	29,6	37	23,6	58	25,4
Ukupno	71	100	157	100	228	100
χ^2=0,93	p=0,335		OR=1,36		95% CI 0,73-2,56	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 39,7% ispitanika					

Život na endemskom području u sadašnjosti i detinjstvu

Tabela 447. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Endemsko područje u detinjstvu				Ukupno	
	Da		Ne			
	n	%	n	%	n	%
Ne	16	53,3	257	98,8	273	94,1
Da	14	46,7	3	1,2	17	5,9
Ukupno	30	100	260	100	290	100
χ^2=100,96	**p=0,000**		OR=74,96		95% CI 19,52-287,80	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,3% ispitanika					

U tabeli 447 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području u odnosu na to da li su živeli u detinjstvu na endemskom području. Ispitanici koji imaju sadašnje prebivalište u endemskom području su visoko statistički značajno češće živela u

endemskom području u detinjstvu. Ovi ispitanici imaju 75 puta veću šansu da su živeli u detinjstvu na endemskom području (OR 74,96, p<0,001).

U tabeli 448 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema životu na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o životu na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 448. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema životu na endemskom području u detinjstvu

Život na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	85	88,5	175	90,2	260	89,7
Da	11	11,5	19	9,8	30	10,3
Ukupno	96	100	194	100	290	100
χ^2=0,19	p=0,661		OR=1,19		95% CI 0,54-2,62	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,3% ispitanika					

Tabela 449. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području

Sadašnje prebivalište u endemskom području	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	118	93,7	241	95,6	359	95,0
Da	8	6,3	11	4,4	19	5,0
Ukupno	126	100	252	100	378	100
χ^2=0,69	p=0,405		OR=1,48		95% CI 0,58-3,79	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka					

U tabeli 449 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području.

Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, nije postojala statistički značajna razlika prema sadašnjem prebivalištu na endemskom području.

U tabeli 450 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema dužini života na endemskom području u detinjstvu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu života na endemskom području u detinjstvu.

Tabela 450. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema dužini života na endemskom području u detinjstvu

Dužina života na endemskom području u detinjstvu	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 10 godine	86	91,5	176	92,1	262	91,9
> 10 godine	8	8,5	15	7,9	23	8,1
Ukupno	94	100	191	100	285	100
χ^2=0,34	p=0,848		OR=1,09		95% CI 0,45-2,67	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 24,6% ispitanika					

Pozitivna lična anamneza za maligne bolesti

U tabeli 451 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije.

Tabela 451. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za malignitet druge lokalizacije

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	89	93,7	188	96,9	277	95,8
Da	6	6,3	6	3,1	12	4,2
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=1,66	p=0,197		OR=2,11		95% CI 0,66-6,73	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 452 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze.

Tabela 452. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na lokalizaciju maligniteta iz lične anamneze

Malignitet druge lokalizacije	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Dojka	3	3,2	0	0	3	1,0
Grlić materice	0	0	4	2,1	4	1,4
Limfom	2	2,1	0	0	2	0,7
Kolon	0	0	1	0,5	1	0,3
Bubreg	1	1,1	0	0	1	0,3
Testis	0	0	1	0,5	1	0,3
Bez malignitetta	89	93,7	188	96,9	277	95,8
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=15,26	**p=0,018**					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 453 je je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak iz lične anamneze o limfomu. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak iz lične anamneze o limfomu.

Tabela 453. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak iz lične anamneze o limfomu

Lična anamneza - Limfom	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	93	97,9	194	100	287	99,3
Da	2	2,1	0	0	2	0,7
Ukupno	95	100	194	100	289	100
Fišer	p=0,107		OR=0,32		95% CI 0,27-0,38	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Pozitivna porodična anamneza za karcinom štitaste žlezde

U tabeli 454 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku o članu familije sa karcinomom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika.

Tabela 454. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku o članu familije sa karcinomom štitaste žlezde

Porodična anamneza - karcinom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	94	98,9	188	96,9	282	97,6
Da	1	1,1	6	3,1	7	2,4
Ukupno	95	100	194	100	289	100
Fišer	p=0,432		OR=0,33		95% CI 0,04-2,81	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 455 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na člana familije sa karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 455. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema članu familije sa karcinomom štitaste žlezde

Član familije sa karcinomom štitaste žlezde	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Niko	94	98,9	188	96,9	282	97,6
Majka	1	1,1	1	0,5	2	0,7
Otac	0	0	3	1,5	3	1,0
Sestra	0	0	0	0	0	0
Brat	0	0	1	0,5	1	0,3
Više članova	0	0	1	0,5	1	0,3
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=2,74	p=0,602					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Jonizujuće zračenje

U grupi pacijenata operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde 19 (6,6%) ispitanika je bilo izloženo jonizujućem zračenju (u terapijske svrhe ili kao profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju prikazana je u tabeli 456. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju.

Tabela 456. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju

Izloženost jonizujućem zračenju	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	86	90,5	184	94,8	270	93,4
Da	9	9,5	10	5,2	19	6,6
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=1,94	p=0,164		OR=1,93		95% CI 0,76-4,91	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

U grupi pacijenata operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde 23 (8,0%) ispitanika je bilo izloženo hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalna izloženost). Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima prikazana je u tabeli 457. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o izloženosti jonizujućem zračenju.

Tabela 457. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora prema izloženosti hemijskim jedinjenjima i teškim metalima

Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	86	90,5	180	92,8	266	92,0
Da	9	9,5	14	7,2	23	8,0
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=0,44	p=0,505		OR=1,35		95% CI 0,56-3,23	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod % ispitanika					

Povišen krvni pritisak (hipertenzija)

U tabeli 458 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije. Između obolelih i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o hipertenziji u ličnoj anamnezi.

Tabela 458. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o postojanju hipertenzije

HTA	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	62	65,3	137	70,6	199	68,9
Da	33	34,7	57	29,4	90	31,1
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=0,85	p=0,356		OR=1,28		95% CI 0,76-2,16	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Dijabetes tip 2

Tabela 459. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku o dijabetesu tip 2

Dijabetes tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	86	90,5	182	93,8	268	92,7
Da	9	9,5	12	6,2	21	7,3
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=1,02	p=0,312		OR=1,59		95% CI 0,64-3,91	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 459 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku o dijabetesu tip 2. Između obolelih i

kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o dijabetesu tip 2 u ličnoj anamnezi.

U tabeli 460 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 460. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na grupu leka koji je korišćen u terapiji dijabetesa tip 2

Grupa leka u terapiji dijabetesa tip 2	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nema dijabetes	86	90,5	182	93,8	268	92,7
Metformin	5	5,3	3	1,5	8	2,8
Metformin+Glimepirid	0	0	0	0	0	0
Metformin+Gliklazid	0	0	1	0,5	1	0,3
Gliklazid	0	0	1	0,5	1	0,3
Glimepirid	0	0	2	1,0	2	0,7
Insulin+Metformin	2	2,1	0	0	2	0,7
Insulin	2	2,1	5	2,6	7	2,4
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=9,36	p=0,154					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika.					

U tabeli 461 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Tabela 461. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora prema korišćenju Metformina ili kombinaciju sa Metforminom u terapiji dijabetesa tip 2

Metformin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	2	22,2	8	66,7	10	47,6
Da	7	77,8	4	33,3	11	52,4
Ukupno	9	100	12	100	21	100
Fišer	p=0,080		OR=7,0		95% CI 0,97-50,57	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu ne nedostaje kod ispitanika sa dijabetesom					

U tabeli 462 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2.

Tabela 462. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora u odnosu na korišćenje insulina ili kombinacije sa insulinom u terapiji dijabetesa tip 2

Insulin	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	5	55,6	7	58,3	12	57,1
Da	4	44,4	5	41,7	9	42,9
Ukupno	9	100	12	100	21	100
Fišer	p=1,000		OR=1,12		95% CI 0,20-6,41	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu ne nedostaje kod ispitanika sa dijabetesom					

Lečena anemija

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije je prikazano u tabeli 463. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno češće lečeni zbog anemije u odnosu na kontrole (OR 1,88, p<0,05).

Tabela 463. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku u ličnoj anamnezi o lečenju anemije

Anemija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	70	73,7	163	84,0	233	80,6
Da	25	26,3	31	16,0	56	19,4
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=4,36	**p=0,037**		OR=1,88		95% CI 1,03-3,41	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Hemioterapija

Tabela 464. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije

Hemioterapija	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	93	97,9	194	100	287	99,3
Da	2	2,1	0	0	2	0,7
Ukupno	95	100	194	100	289	100
Fišer	p=0,107		OR=0,32		95% CI 0,27-0,38	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod % ispitanika					

Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema podatku u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo

kog razloga je prikazano u tabeli 464. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak u ličnoj anamnezi o primanju hemioterapije iz bilo kog razloga.

Krvna grupa i Rh faktor

U tabeli 465 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na ABO tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ABO tip krvne grupe.

Tabela 465. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na ABO tip krvne grupe

Krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nulta	27	31,8	60	35,5	87	34,3
A	40	47,1	71	42,0	111	43,7
B	15	17,6	22	13,0	37	14,6
AB	3	3,5	16	9,5	19	7,5
Ukupno	85	100	169	100	254	100
χ^2=4,06	p=0,255					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 32,8% ispitanika					

U tabeli 466 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na AB tip krvne grupe. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na AB tip krvne grupe.

Tabela 466. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na AB tip krvne grupe

Krvna grupa AB	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	82	96,5	153	90,5	235	92,5
Da	3	3,5	16	9,5	19	7,5
Ukupno	85	100	169	100	254	100
χ^2=2,88	p=0,090		OR=0,35		95% CI 0,10-1,23	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 467 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na nultu krvnu grupu ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na nultu krvnu grupu ispitanika.

Tabela 467. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na nultu krvnu grupu

Nulta krvna grupa	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	58	68,2	109	64,5	167	65,7
Da	27	31,8	60	35,5	87	34,3
Ukupno	85	100	169	100	254	100
χ^2=0,35	p=0,554		OR=0,85		95% CI 0,49-1,47	
Nedostajući podaci	Nema nedostajućih podataka u okviru ispitanika koji su dali podatak o krvnoj grupi					

U tabeli 468 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na rezuz faktor ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na rezuz faktoru ispitanika.

Tabela 468. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na rezuz faktor ispitanika

Rezuz faktor	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Negativan	10	12,0	31	18,6	41	16,4
Pozitivan	73	88,0	136	81,4	209	83,6
Ukupno	83	100	167	100	250	100
χ^2=1,72	p=0,190		OR=1,66		95% CI 0,77-3,58	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 33,9% ispitanika					

Pušački status

U tabeli 469 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na pušački status ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušački status.

Tabela 469. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na pušački status ispitanika

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	44	46,3	105	54,1	149	51,6
Bivši pušač	27	28,4	44	22,7	71	24,6
Pušač	24	25,3	45	23,2	69	23,9
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=1,72	p=0,422					
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 470 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio. Između

obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio.

Tabela 470. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na to da li je ispitanik ikad pušio

Pušački status	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	44	46,3	105	54,1	149	51,6
Bivši pušač ili pušač	51	53,7	89	45,9	140	48,4
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=1,56	p=0,212		OR=1,37		95% CI 0,84-2,24	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Težina, visina i indeks telesne mase (BMI)

U tabeli 471 su prikazane aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost, kod obolelih od PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde, za vrednosti težine, visine i BMI. Prema K-S testu nije nađena normalna distirbucija podataka za visinu i težinu ($p<0,05$), dok je za BMI nađena normalna raspodela podataka ($p>0,05$).

Tabela 471. Aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost težine, visine i BMI, kod obolelih i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Varijabla	AS	SD	Medijana	IQR_{25-75}	Min.	Maks.	NP
Težina (kg)	72,0	13,6	70,0	62,0-80,0	45,0	115	89
Visina (m)	1,70	0,08	1,70	1,65-1,75	1,45	1,98	
BMI	24,8	4,0	24,7	22,0-27,4	16,2	36,1	
AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, IQR_{25-75} – Interkvartilni opseg od 25. do 75. percentila, NP – Nedostajući podaci							

U tabeli 472 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora prema medijani težine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola nije postojala statistički značajna razlika prema medijani težine ispitanika.

Tabela 472. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema vrednosti medijane težine ispitanika

Težina (kg)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 70 kg	48	50,5	107	55,2	155	53,6
> 70 kg	47	49,5	87	44,8	134	46,4
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=0,55	p=0,459		OR=1,20		95% CI 0,74-1,97	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 473 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema vrednosti medijane visine ispitanika. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na medijanu visine ispitanika.

Tabela 473. Distribucija obolelih sa PTMC i njihovih kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na vrednost medijane visine ispitanika

Visina (m)	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1,70 m	52	54,7	117	60,3	169	58,5
> 1,70 m	43	45,3	77	39,7	120	41,5
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=0,82	p=0,366		OR=1,26		95% CI 0,76-2,06	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

U tabeli 474 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na aritmetičku sredinu BMI. Između obolelih

sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na aritmetičku sredinu BMI.

Tabela 474. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na aritmetičku sredinu BMI

BMI	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25	52	54,7	108	55,7	160	55,4
> 25	43	45,3	86	44,3	129	44,6
Ukupno	95	100	194	100	289	100
χ^2=0,02	p=0,881		OR=1,04		95% CI 0,63-1,70	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,5% ispitanika					

Obeležja karakteristična za ženski pol

U analizu ovih podataka su uključene samo žene, ukupno 317 ispitanica. U tabeli 475 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna.

Tabela 475. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema tome da li je ispitanica ikada bila trudna

Trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	14	18,2	24	14,5	38	15,7
Da	63	81,8	141	85,5	204	84,3
Ukupno	77	100	165	100	242	100
χ^2=0,52	p=0,469		OR=0,77		95% CI 0,37-1,58	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,7% ispitanika					

U tabeli 476 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora u odnosu na podatak o broju trudnoća prema dve ili manje trudnoća i više od dve trudnoće. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika prema broju trudnoća.

Tabela 476. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o broju trudnoća

Broj trudnoća	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 2 trudnoće	44	68,8	98	69,5	142	69,3
> 2 trudnoće	20	31,2	43	30,5	63	30,7
Ukupno	64	100	141	100	205	100
χ^2=0,01	p=0,914		OR=1,04		95% CI 0,55-1,96	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 35,3% ispitanika					

U tabeli 477 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na broj živorođene dece, tj u odnosu na živorođeno jedno ili nijedno dete i više od jednog živorođenog deteta. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika prema broju živorođene dece.

Tabela 477. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na broj živorođene dece

Broj živorođene dece	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 1 živorođeno dete	12	18,8	29	21,2	41	20,4
> 1 živorođeno dete	52	81,2	108	78,8	160	79,6
Ukupno	64	100	137	100	201	100
χ^2=0,16	p=0,692		OR=1,16		95% CI 0,55-2,46	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 36,6% ispitanika					

U tabeli 478 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema vremenu menarhe posle 12. godine. Oboleleli sa PTMC su statistički značajno češće imali menarhu posle 12. godine u odnosu na kontrole (OR 2,03, p<0,05).

Tabela 478. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema vremenu menarhe posle 12. godine

Menarha posle 12. godine	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 12 godina	16	20,8	57	34,8	73	30,3
> 12 godina	61	79,2	107	65,2	168	69,7
Ukupno	77	100	164	100	241	100
χ^2=4,85	**p=0,028**		OR=2,03		95% CI 1,07-3,84	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 24,0% ispitanika					

U tabeli 479 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa.

Tabela 479. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o urednosti menstrualnog ciklusa

Uredan menstrualni ciklus	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	7	9,1	16	9,7	23	9,5
Da	70	90,9	149	90,3	219	90,5
Ukupno	77	100	165	100	242	100
χ^2=0,02	p=0,881		OR=1,07		95% CI 0,42-2,73	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 23,7% ispitanika					

U tabeli 480 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava. Između obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava.

Tabela 480. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde u odnosu na podatak o upotrebi kontraceptivnih sredstava

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	67	87,0	128	78,0	195	80,9
Da	10	13,0	36	22,0	46	19,1
Ukupno	77	100	164	100	241	100
χ^2=2,73	p=0,099		OR=2,73		95% CI 0,25-1,14	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu nedostaje kod 24,0% ispitanika					

U tabeli 481 je prikazana distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva (≤60 i >60 meseci). Obolelel sa PTMC su statistički značajno češće duže koristili kontraceptivna sredstva u odnosu na kontrole (OR 11,0, p<0,05).

Tabela 481. Distribucija obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde prema dužini upotrebe kontraceptivnih sredstva

Kontraceptivna sredstva	Oboleli		Kontrole		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
≤ 60 meseci	5	50,0	33	91,7	38	82,6
> 60 meseci	5	50,0	3	8,3	8	17,4
Ukupno	10	100	36	100	46	100
Fišer	**p=0,007**		OR=11,0		95% CI 1,98-60,98	
Nedostajući podaci	Podatak za ovu varijablu poznat za sve ispitanike koji su koristili kontraceptivna sredstva.					

Pregled rezultata statističke analize značajnosti razlike učestalosti

U tabeli 482 su prikazane varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde.

Faktori rizika za PTMC kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde su opsežnija operacija (OR 1,67, 95% CI 1,09-2,58, p<0,05), viša vrednost TSH (OR 1,59, 95% CI 1,01-2,50, p<0,05) i podatak o lečenoj anemiji (OR 1,88, 95% CI 1,03-3,41, p<0,05), a kod osoba ženskog pola i podatak o menarhi posle 12. godine (OR 2,03, 95% CI 1,07-3,84, p<0,05) i upotreba kontraceptivnih sredstava duže od 60 meseci (OR 11,0, 95% CI 1,98-60,98, p<0,05).

Značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde nisu utvrđeni.

Tabela 482. Varijable koje su pokazale statističku značajnost u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Varijabla	N	OR	p
Tip operacije (TT/HT)	378	1,67	p<0,05
TSH medijana (>1,20/≤1,20mU/L)	344	1,59	p<0,05
Lečena anemija (Da/Ne)	289	1,88	p<0,05
Varijable karakteristične za ženski pol (317 ispitanika)			
Menarha (>12/≤12)	241	2,03	p<0,05
Kontraceptivna sredstva (>60/≤60 meseci)	46/46	11,0	p<0,05

Univarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 483 su prikazani rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde. Obeležja posmatranja koja su karakteristična samo za ženski pol nisu analizirana sa ULRA.

Tabela 483. Rezultati ULRA za sva obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Pol (ženski/muški)	378	0,80	0,45-1,40	0,430
Starost (>45/≤45 godina)	378	1,39	0,88-2,17	0,154
Tip operacije (TT/HT)	378	1,67	1,09-2,58	**0,019**
Ukupna težina štitaste žlezde (>25/≤25g)	339	1,03	0,66-1,60	0,900
Retrosternalna propagacija (Da/Ne)	378	0,76	0,26-2,18	0,609
Recidivantna struma (Da/Ne)	378	1,0	0,30-3,39	1,0
Dužina trajanja bolesti (>5/≤5 godina)	378	1,27	0,83-1,95	0,273
TSH medijana (>1,20/≤1,20 mU/L)	344	1,59	1,01-2,50	**0,044**
At-TPO referentna (>35.0/≤35.0IU/mL)	202	1,64	0,81-3,30	0,171
Tg referentna (>40,0/≤40,0 µg/L)	226	0,78	0,43-1,40	0,400
At-Tg referentna (>20.0/≤20.0IU/mL)	228	1,36	0,73-2,56	0,335
Život na endemskom području u detinjstvu (Da/Ne)	290	1,19	0,54-2,62	0,662
Sadašnje prebivalište na endemskom području (Da/Ne)	378	1,48	0,58-3,79	0,408
Lična anamneza - Malignitet druge lokalizacije (Da/Ne)	289	2,11	0,66-6,73	0,206
Lična anmneza – Limfom (Da/Ne)	289	-	-	0,999
Porodična anamneza – karcinom štitaste žlezde (Da/Ne)	289	0,33	0,04-2,81	0,312
Izloženost jonizujućem zračenju (Da/Ne)	289	1,93	0,76-4,91	0,170
Izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (Da/Ne)	289	1,35	0,56-3,23	0,507
HTA (Da/Ne)	289	1,28	0,76-2,16	0,356
DM tip 2 (Da/Ne)	289	1,59	0,64-3,91	0,315
Lečena anemija (Da/Ne)	289	1,88	1,03-3,41	**0,038**
Hemioterapija (Da/Ne)	289	-	-	0,999
Krvna grupa AB (Da/Ne)	254	0,35	0,10-1,24	0,103

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Krvna grupa Nulta (Da/Ne)	254	0,85	0,49-1,47	0,554
Rezus faktor (Pozitivan/Negativan)	250	1,66	0,77-3,58	0,193
Pušački status – bilo kada (Da/Ne)	289	1,37	0,84-2,24	0,213
Težina medijana (>70/≤70kg)	289	1,20	0,74-1,97	0,459
Visina medijana (>1,70/≤1,70m)	289	1,26	0,76-2,06	0,367
BMI medijana i granica gojaznosti (>25/≤25)	289	1,04	0,63-1,70	0,881

Prema rezultatima ULRA, faktori rizika za PTMC kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde su opsežniji tip operacije (OR 1,67, 95% CI 1,09-2,58, p<0,05), viša vrednost TSH (OR 1,59, 95% CI 1,01-2,50, p<0,05) i podatak o lečenoj anemiji (OR 1,88, 95% CI 1,03-3,41, p<0,05). Prema ULRA nisu utvrđeni značajni protektivni faktori za PTMC kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde.

Multivarijantna logistička regresiona analiza

U tabeli 484 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 (boldovani podaci u tabeli 483) sa najnižom kompletnošću podataka za podatak o lečenoj anemiji (76,4%). Prema rezultatima ove MLRA nisu nađeni nezavisni faktori rizika ili protektivni faktori.

Tabela 484. Rezultati MLRA za varijable u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (p<0,10, N>76,4%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	378	1,55	0,91-2,63	0,104
TSH medijana (>1,20/≤1,20 mU/L)	344	1,50	0,89-2,53	0,133
Lečena anemija (Da/Ne)	289	1,64	0,87-3,09	0,129

U tabeli 485 su predstavljeni rezultati MLRA u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora za obeležja posmatranja koja su bila značajna na nivou p<0,10 i sa visokom kompletnošću podataka (>91%). Prema ovom modelu MLRA, nezavisni faktor rizika kod operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde je opsežnost operacije (OR 1,87, 95% CI 1,19-2,96, p<0,05).

Tabela 485. Rezultati MLRA za obeležja posmatranja u anamnestičkoj studiji obolelih sa PTMC i kontrola operisanih zbog benignog tumora štitaste žlezde (p<0,10, N>91%)

Varijabla	N	OR	95% CI	p
Tip operacije (TT/HT)	378	1,87	1,19-2,96	**0,007**
TSH medijana (>1,20/≤1,20 mU/L)	344	1,55	0,98-2,45	0,061

4.10. Pregled značajnih nezavisnih faktora rizika i protektivnih faktora za PTMC

U tabeli 486 je dat pregled statistički značajnih nezavisnih faktora rizika i protektivnih faktora za PTMC kod osoba operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, kao i vrednosti OR koje su dobivene u MLRA. U situacijama kada je bilo više rezulata MLRA za istu varijablu u okviru istog benignog oboljenja uzeta je vrednost OR gde je veća kompletnost podataka.

Tabela 486. Nezavisni faktori rizika i protektivni faktori za PTMC kod osoba operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde ($p<0,05$)

Varijabla	Objedinjena grupa	Polinodozna struma	Hašimoto tireoiditis	Graves-ova bolest	Polinodozna toksična struma	Benigni tumor
Opsežnija operacija	**1,51***					**1,87***
Veća težina žlezde	0,65*	0,57*	0,35*			
Dugogodišnja struma		0,56*			0,37*	
Prebivalište na endemskom području	**1,68***		**4,43***			
Krvna grupa AB	0,44*					
Krvna grupa O				**2,56***	**2,61***	
Izloženost jonizujućem zračenju		**3,88***				
*Brojevi predstvaljaju vrednosti OR dobivenih multivarijantnom logističkom regresionom analizom.						

5. DISKUSIJA

Cilj naše disertacije je bio da se utvrdi učestalost PTMC kod operisanih ispitanika sa benignim oboljenjima štitaste žlezde, kao i da se utvrde nezavisni faktori za pojavu PTMC u pojedinim benignim oboljenjima štitaste žlezde.

Osim ovih glavnih ciljeva, naše istraživanje je obuhvatilo i ispitivanje samih histopatoloških karakteristika svih 403 incidentalno otkrivenih PTMC-ova u benignim oboljenjima štitaste žlezde. Obzirom da se ovaj tip PTMC otkriva slučajno i bez jasne kliničke slike, korisno bi bilo kada bi na osnovu patohistoloških odlika PTMC mogli da pretpostavimo kakav je njihov maligni potencijal, to jest videti u kojoj meri su zastupljeni znakovi agresivnijeg biološkog ponašanja kod ovih PTMC-ova. O ovim znakovima agresivnijeg biološkog ponašanja bilo je reči u poglavlju 6.3.

Pitanje je kakav uticaj na preživljavanje i mogućnost recidiviranja oni imaju na pacijente sa incidentalno otkrivenim PTMC. Da bi smo dali konačan odgovor na ovo pitanje neophodno je dugogodišnje praćenje, koje kod pacijenata sa dobro diferentovanim karcinomom štitaste žlezde, u koje se ubraja i PTMC, iznosi 20 i više godina. Ovo je važno kako bi mogli da imamo smernice kako da tretiramo ove incidentalne karcinome, to jest da li takve pacijente treba tretirati dalje kao pacijente koji su operisani zbog benigne bolesti štitaste žlezde ili kao pacijente koji su operisani zbog karcinoma. Obzirom da u našem istraživanju to nije bio cilj, i da nemamo još uvek podatke o dugogodišnjem praćenju, možemo samo izneti zastupljenost pojedinih znakova progresije bolesti među PTMC-ovima u našoj studiji. Podaci o multicentričnosti (multicentričan/bilateralan) i interglandularnoj diseminaciji (jednostrana/obostrana) mogu nam dodatno poslužiti kao smernice u donošenju odluke o adekvatnoj opsežnosti operacije kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde.

Prema rezultatu multivarijantne logističke regresione analize nezavisni faktor rizika za multicentričnost (tabela 34 i 35) je težina lobusa (OR 2,41, 95% CI 1,10-5,28, 0,028), dok su nezavisni faktori rizika za bilateralnost težina lobusa sa PTMC (OR 4,10, 95% CI 1,46-11,46, p< 0,05) i folikularno-papilarna varijanta PTMC-a (OR 3,35, 95% IP 1,39-8,06, p<0,05).

Pretragom dostupne literature nismo naišli na podatak da težina lobusa u kome se nalazi PTMC predstavlja nezavistan faktor rizika za multicentričnost i/ili bilateralnost.

Obzirom da smo u drugom delu naše studije našli da težina lobusa predstavlja nezavisni protektivni faktor za pojavu PTMC u pojedinim benignim oboljenjima, o ovom faktoru će biti više reči kasnije.

Zanimljivo je da je u našoj studiji folikulano-papilarna varijanta PTMC predstavljala faktor rizika za bilateralnost, obzirom da se ova varijanta PTMC svrstava među manje agresivne histopatološke varijante karcinoma štitaste žlezde.[5, 308, 320] Moguće da je ovo posledica toga što u našoj studiji nisu bile zastupljene druge agresivnije varijante PTMC-a. Prema studiji Shi i saradnika klasična forma tj. papilarna varijanta je agresivnija forma od folikularno-papilarne varijante.[320] U našoj studiji je papilarna varijanta bila prisutna u većem procentu (22,1%) slučajeva, dok je folikularno-papilarna varijanta bila prisutna u manjem procentu (18,7%), ali papilarna varijanta ipak nije bila statistički značajno povezana sa bilateralnošću. Neophodno je opsežnije ispitivanje u tom pravcu kako bi se mogao protumačiti značaj ovog nalaza.

Prema rezultatu multivarijantne logističke regresione analize nezavisni faktor rizika (tabela 30 i 32) za interglandularnu diseminaciju (OR 5,71, 95% IP 3,18-10,23, p< 0,001) i obostranu diseminaciju PTMC (OR 4,46, 95% IP 2,10-9,48, p< 0,001) je veličina PTMC. Veličina tumora ima važnu ulogu kao prognostički faktor kod svih karcinoma štitaste žlezde. Vođeni tom logikom, obzirom da su PTMC uvek tumori manji od 10 mm, mnogi autori smatraju da PTMC ima dobru prognozu baš zbog svoje veličine.[3, 10, 210, 302, 303] Pellegriti i sar. su primenjujući ovu logiku podelili PTMC na dve podgrupe, na PTMC-ove manje i veće od 5 mm. Oni su utvrdili da kod PTMC-ova većih od 5 mm postoje više izraženi znakovi agresivnijeg biološkog ponašanja tumora.[113]

U našoj studiji je najveći broj (69,2%) PTMC-ova bio manji od 5 mm. Kada smo analizirali znakove agresivnijeg biološkog ponašanja PTMC (jednostrana/obostrana interglandularna diseminacija i multicentičnost/bilateralnost) u odnosu na veličinu PTMC (manje i veće od 5 mm), zaista smo i našli da su PTMC-ovi u našoj studiji pokazivali manje znakova agresivnosti. Interglandularna diseminacija je bila prisutna u 16,1%. a obostrana diseminacija u 8,7% slučajeva. Multicentričnost je postojala u 8,4%, a bilateralnost u 6,0% slučajeva. Ovakav nalaz je najverovatnije posledica toga što je najveći broj PTMC-ova bio manji od 5 mm. Ovde se nameće logično pitanje da li je tako visok procenat PTMC-ova manjih od 5 mm, sa posledično manje znakova agresivnosti, ustvari posledica toga što su oni otkriveni u okviru benignog oboljenja štitaste žlezde, ili

benigno oboljenje *per se* ograničava ispoljavanje agresivnosti. Ako bi to bio slučaj to bi značilo da benigno oboljenje ima protektivni efekat, to jest da ograničava PTMC da ispolji svoje potencijalne znakove agresivnosti, ili indirektno sprečavajući rast ili nekim drugim direktnim mehanizmom. Ne treba zaboraviti da procenat znakova agresivnijeg biološkog ponašanja tumora može biti izrazito visok kod PTMC, i u nekim studijama prelazi čak 50%.[9, 305, 321] Nažalost nijedna od ovih studija nije posmatrala samo incidentalne PTMC-ove u benignim oboljenjima štitaste žlezde, kao što je slučaj u našoj studiji, te nije moguće izvesti jasan zaključak. Ostaje otvoreno pitanje da li su PTMC-ovi u benignim oboljenjima štitaste žlezde uglavnom manjih dimenzija i sa manje znakova agresivnijeg biološkog ponašanja.

Treba uzeti u obzir da značaj veličine PTMC se ne ogleda samo u smislu patohistoloških znakova agresivnijeg biološkog ponašanja već i u pogledu drugih prognostičkih faktora kao što su prisustvo lokoregionalnih metastaza, udaljenih metastaza i pojave recidiva bolesti. Još uvek su prisutne kontraverze u odluci koja je to veličina PTMC koja najbolje definiše njegov potencijalni maligni potencijal. Veliki broj autora smatra da je 5 mm determinišuća veličina.[270, 309, 322] Roti i sar. smatraju da su tumori preko 8 mm agresivniji, dok Bešić i sar. nalaze da su to tumori preko 6 mm.[88, 323] Nasuprot tome, Verbur i sar. nalaze da veličina tumora značajno utiče na pojavu lokoregionalnih i udaljenih metastaze samo kod tumora veličine preko 10 mm.[304]

Iako na pitanje značaja veličine i potencijalnog malignog potencijala PTMC ne možemo odgovoriti na osnovu našeg istraživanja, niti je to bio cilj našeg istraživanja, ostaje činjenica da su PTMC-ovi u našoj studiji bili najvećim delom manji od 5 mm i uz to su pokazivali manje znakova agresivnijeg biološkog ponašanja. Da li ovi podaci ukazuju na to da je moguće da je to ustvari odlika incidentalno otkrivenih PTMC-ova u benignim oboljenjima štitaste žlezde? Baser i sar. su u studiji iz 2015. godine našli manje agresivne PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, primarno zbog Hašimoto tireoiditisa.[324] U prilog pretpostavke da benigno oboljenje deluje protektivno i da dovodi od manje učestalosti PTMC, govori podatak da je učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog maligne bolesti štitaste žlezde znatno veća i u proseku iznosi 30%.[325] Ako bi to bio slučaj, onda bi pacijente sa ovako otkrivenim PTMC-om, bez kliničkih znakova proširenosti, trebalo dalje klinički tretirati

kao pacijente sa benignim oboljenjem štitaste žlezde, a ne kao pacijente sa karcinomom štitaste žlezde.

U okviru našeg istraživnaja sprovedena je retrospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 2466 ispitanika, od kojih je 403 imalo PTMC. Ova studija je imala za cilj da utvrdi učestalost PTMC-a u benignim oboljenjima štitaste žlezde; kao i da utvrdi koji su to glavni faktori rizika koji utiču na učestalost PTMC-a. Prevashodno je bio cilj utvrditi kako osnovne demografske odlike (pol, uzrast), tip operacije i tip benignog oboljenja utiču na učestalost PTMC.

Učestalost PTMC u autopsijskim studijama se kreće od 1,7% do 35,6%.[1, 28, 85, 326] Sa druge strane, u kliničkim studijama, učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde je mnogo manja i kreće se od 3% do 17%.[44, 87, 327] Istražujući uzroke ovakve diskrepance razni autori su pokušali da daju objašnjenje za razliku u učestalosti i da li ona zaista postoji, o čemu je bilo reči u prethodnim poglavljima.

U okviru ove doktorske disertacije, uočena je znatno veća učestalost PTMC-a u benignim oboljenjima štitaste žlezde u odnosu na studiju iz 2008. godine, koja je takođe sprovedena u našoj ustanovi, gde je učestalost bila znatno manja. Mi smo u našoj novoj studiji našli da je učestalost PTMC kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde skoro duplo veča (16,3%), u odnosu na studiju Živaljevića i sar. iz 2008. godine, gde je učestalost bila 9%.[72]

Ovakva razlika je posledica najverovatnije više faktora. Na prvom mestu, u odnosu na ranije godine, sada se u našoj ustanovi primenjuje radikalniji pristup u lečenju benignih oboljenja štitaste žlezde. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom smo pokazali da je opsežnija operacija faktor rizika za veću učestalost PTMC (OR 1,45, 95% CI 1,10-1,92, $p<0,009$). Sada se pacijenti sa benignim bolestima štitaste žlezde skoro dva puta češće podvrgavaju opsežnijim operacijama (totalna tireoidektomija, near-totalna tireoidektomija - TT), nego ranije. Ova razlika je pokazana da je visokostatistički značajna i u drugoj našoj studiji iz 2013. godine. Naime, u toj studiji smo upoređivali dva petogodišnja perioda, deset godina razdvojena, i našli da je ranije samo trećina pacijenata imala TT operaciju a sada čak 80% pacijenata. Zanimljivo je da ovakav radikalniji način pristupa lečenju benignih oboljenja nije praćen statistički značajnim povećanjem stopa hirurških komplikacija, osim za postoperativno krvarenje.[328]

Iako veća učestalost opsežnijih operacija može objasniti porast učestalosti PTMC, obzirom na duplo veću količinu tkiva štitaste žlezde koji se upućuje na patohistološku analizu (dva lobusa u odnosu na jedan), ipak ne može objasniti porast učestalosti kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom. U našoj studiji iz 2015. godine učestalost PTMC kod Hašimoto tireoiditisa je skoro četiri puta veća (22,7%) u odnosu na studiju iz 2008. godine gde je bila 6,4%, a u prethodnoj studiji su pacijenti sa Hašimoto tireoiditisom takođe radikalno lečeni (84% pacijenata lečeno sa TT). Ovakve razlike u učestalosti PTMC između dva perioda u oviru iste ustanove su pokazane i u drugim studijama. [9]

Drugo objašnjenje za porast učestalosti PTMC bi mogli potražiti u načinu patohistološkog pregleda. Grodski i sar. smatraju da se poslednjih dekada postepeno uvećavao broj rutinskih preseka štitaste žlezde prilikom definitivnog patohistološkog pregleda, što je dovelo do porasta detekcije „manjih“ PTMC-ova koji se nisu otkrivali ranijih dekada.[329] Iako ovo objašnjenje ima osnova, konkretno u našoj ustanovi se nije menjao patohistološki prokol pregleda štitaste žlezde u odnosu na ispitivane periode, tako da najverovatnije treba tražiti razloge i drugde, i to među faktorima rizika za pojavu PTMC u benignim oboljenjima štitaste žlezde, što je i bio predmet doktorske disertacije.

U našem istraživanju nismo našli da je pol faktor rizika, iako je učestalost PTMC kod muškaraca za 1% veća u odnosu na žene (17,2% prema 16,2%) Iako, je muški pol dobro poznat i istražen faktor rizika kod dobro diferentovanih karcinoma štitaste žlezde i predstavlja prognostički faktor i faktor rizika kod papilarnog karcinoma štitaste (PTC) žlezde, a i nezavisno je povezan sa prirodnim tokom bolesti kod PTMC i povezuje se sa ukupnim preživljavanjem, ipak do sada nije potvrđen kao nezavisni faktor rizika za PTMC. [330-332] Ovo nam ukazuje da bi možda trebalo PTMC drugačije posmatrati u odnosu na PTC i tretirati ga kao drugačiji entitet, naročito u pogledu postoperativne prognoze i dalje eventualne terapije.

U našoj studiji je bilo procentualno više žena sa PTMC nego muškaraca, ali je takođe bilo i procentualno više žena sa benignim oboljenjem. Noguchi i sar. u svojoj studiji nalaze još veći disparitet za broj žena sa PTMC u odnosu na broj muškaraca sa PTMC (9 prema 1)[5] Roti i sar. se slažu da pol nije nezavistan faktor rizika za PTMC i objašnjavaju to time što je veća učestalost PTMC ustvari posledica veće učestalosti tiroidnih benignih oboljenja kod žena, te se češće izlažu dijagnostičkim i terapeutskim

procedurama.[88] Dodatno, autopsijske studije dekadama razdvojene ne nalaze razliku u učestalosti PTMC između polova.[1, 85]

U skladu sa rezultatima našeg istraživanja za pol, nismo našli da je starost faktor rizika, ni da je na bilo koji način povezan sa učestalosti PTMC. Opet nalazimo dokaze koji nam govore u prilog teorije da PTMC ima drugačije kliničke karakteristike u odnosu na PTC, i da možda predstavlja zaseban klinički entitet. U suštini jesmo našli veću učestalost u starijim uzrasnim grupama i to sa najvećom učestalošću u grupi pacijenata starosti 51-60, ali bez statističke značajnosti. Jasan je razlog za to kada pogledamo da je najveći broj ispitanika koji je bio operisan zbog benignog oboljenja štitaste žlezde i bio u ovoj uzrasnoj grupi, pa je samim tim i najveći broj PTMC-ova bio u ovoj uzrasnoj kategoriji. Neki autori nalaze da starost predstavlja prognostički faktor za PTMC, dok drugi ne nalaze takvu povezanost; ali najveći broj autora ne smatra starost nezavisnim faktorom rizika za PTMC. [5, 333, 334] Ima autora koji ukazuju na to da je starost nezavistan faktor rizika kod osoba starijih od 45 godina, ali su autopsijske studije u suprotnosti sa takvom teorijom, jer je ista učestalost među starosnim grupama u ovim studijama.[28, 137]

Učestalost PTMC u polinodoznoj strumi je generalno visoka, ali postoje značajne varijacije te se učestalost PTMC u polinodoznoj strumi kreće od 7% do 17%.[72, 80, 335-338] Sacco i sar. nalaze sa je učestalost PTMC u polinodoznoj strumi 14,1% i da su to uglavnom PTMC sa prosečnom veličinom 4,1 mm.[339] Iako je i prethodna studija u našoj ustanovi iz 2008. godine našla najveću učestalost PTMC u polinodoznoj strumi (13,4%), a naša sadašnja studija još veću (16,4%), nije utvrđena statistička značajnost.

Razlog leži u tome što je, slično kao i za pol i starost, najveći broj ispitanika i upravo operisan zbog polinodozne strume. Postoji istorijski prihvaćen stav da je učestalost karcinoma štitaste žlezde (TC) u strumi sa solitarnim nodusom veći nego u polinodoznoj strumi; ali postoje studije novijeg datuma koje opovrgavaju taj stav i pokazuju da je slična učestalost TC u oba entiteta.[218] Do sličnih rezultata su došli i Mihailescu i Schneider, koji su našli da se rizik od TC povećava sa brojem nodusa, te pacijenti u riziku od TC imaju veći rizik ako imaju više nodusa u odnosu na pacijente koji imaju solitarni nodus.[340] Nasuprot njemu Barroeta i sar. nalaze da se rizik od TC smanjuje sa tri ili više nodusa. [341] U našoj studiji učestalost PTMC kod ispitanika sa nodoznom strumom i kod ispitanika sa polinodoznom strumom se gotovo nije ni

razlikovala (16,2% prema 16,4%). Uzimajući u obzir rezultate ovih studija, kao i rezultate naše studije možemo reći da ne postoji jasna statistička povezanost između polinodozne strume ili nodozne strume sa učestalosti PTMC, te se oni svakako ne mogu smatrati nezavisnim faktorom rizika za PTMC.

U našoj studiji je Hašimoto tireoiditis predstavljao nezavistan faktor rizika za veću učestalost PTMC (OR 1,61, 95% CI 1,20-2,15, p<0,05). Pređašnje studije ukazuju da Hašimoto tireoiditis predstavlja faktor rizika za TC, prvenstveno kao posledica hronične inflamacije.[342-345] Specifično, Kim i sar. nalaze da Hašimoto tireoiditis predstavlja faktor rizika i negativan prognostički faktor kod PTMC-a.[346] Nasuprot njima, Baser i sar. u studiji iz 2015. godine, iako takođe nalaze visoku učestalost PTMC u Hašimoto tireoiditisu, nalaze da kod tih PTMC-ova postoji manje znakova agresivnijeg biološkog ponašanja tumora.[324]

Fiore et al. u svojoj studiji na 10,000 pacijenata nalaze da je nivo TSH viši u pacijenata sa PTC, i da učestalost TC raste sa porastom TSH, te je i najveća učestalost TC baš upravo kod pacijenata sa visoko normalnim TSH.[347] Tokom prirodnog toka bolesti kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom, razumno je da pretpostavimo da će ovi pacijenti u nekom vremenskom periodu biti izloženi višim vrednostima TSH dok se ne postavi sumnja na hipotiroidno stanje. Ovaj period može biti i veoma dug, jer je sasvim razumno očekivati da se pacijenti sa subkliničkom hipotireozom neće obratiti lekaru iz ovog razloga. Ovaj produženi period visoko normalne, ili blago povišene vrednosti TSH može predstavljati rizik i da može biti razlog povišene učestalosti PTMC kod ovih pacijenata. Kim i Park daju dodatno još dokaza za ovu pretpostavku, na osnovu svoje studije gde su našli sličnu povezanost učestalosti TC i vrednosti TSH, čak i u pacijenata bez autoimune bolesti štitaste žlezde.[348] Ova pretpostavka bi mogla da objasni visoku učestalost PTMC u Hašimoto tireoiditisu u našoj studiji. Ipak, Sugitani i sar. ne nalaze pozitivnu korelaciju između TSH i PTMC. [349]

Najverovatnije je da je razlog veće učestalosti PTMC u Hašimoto tireoiditisu dvojak; kao posledica hronične inflamacije – tireoiditisa i produženog delovanja viših vrednosti TSH. Moguće je da i drugi razlozi doprinose ovako visokoj učestalosti PTMC kod Hašimotovog tireoiditisa. Treba uzeti i u obzir da će se pacijentima sa dugogodišnjim višim vrednostima TSH vremenom uvećati štitasta žlezda do te mere da će im to i biti indikacija za operativno lečenje (zbog kompresivnih tegoba velike strume). Posledično

tome, imaćemo više pacijenata sa povišenim vrednostima TSH koje hirurški lečimo, i izlažemo mogućnosti da im detektujemo PTMC na definitivnom patohistološkom pregledu. Drugačije gledano, ako pretpostavimo da je ista učestalost PTMC u svim oboljenjima štitaste žlezde, a da učestalost prvenstveno zavisi od mogućnosti detekcije, a pre svega detekcije na patohistološkom pregledu nakon operativnog lečenja, onda bi se osim u benignim oboljenjima štitaste žlezde koje se leče hirurški mogla očekivati visoka učestalost PTMC i u malignim oboljenjima štitaste žlezde. To i jeste slučaj, jer se kod pacijenata koji su operisani zbog karcinoma štitaste žlezde PTMC i nalazi u visokom procentu (od 20% do 42,8%), i to znatno višem procentu nego kod benignog oboljenja štitaste žlezde.[9, 83, 325, 350] Sumnja na malignitet je jasna indikacija za operativno lečenje, i uobičajeno je da se kod ovakvih pacijenata uglavnom planira opsežnija operacija kad god je to moguće.

Ali kad razmotrimo benigna oboljenja štitaste žlezde sa hipertireozom koja se leče hirurški i obično opsežnijom operacijom, ne nalazimo ovakvu korelaciju, štaviše kod ovakvih oboljenja je znatno niža učestalost PTMC, kao i u našoj studiji. U literaturi nema dokaza da se poslednjih godina nivo TSH u opštoj populaciji uvećao, što bi objasnilo novonastali porast učestalosti PTMC. Ali, ima publikovanih radova koji govore da se učestalost autoimunog Hašimoto tireoiditisa, najčešćeg uzročnika hipotireoze u razvijenim zemljama, znatno uvećala.[345] Autoimuni tireoiditis može biti faktor rizika ne samo zbog povišenog nivoa TSH, već i sam po sebi zbog produkcije proinflamatornih citokina i oksidativnog stresa.[351] Kontradiktorno je da učestalost PTC korelira sa TSH, ali ne i sa antitiroidnim antitelima, i kada se kod ovih pacijenata snizi nivo TSH supstitucionom terapijom dolazi do umanjenja rizika za TC.[352] Deluje da je nivo TSH od presudnog značaja, tako da kod dugotrajne supresije TSH, kao kod pacijenata sa hipertireozom, i treba očekivati nižu učestalost PTMC.

Ovo je i bio slučaj u našem istraživanju, gde je utvrđeno da hipertireoidna stanja deluju kao nezavisni protektivni faktor. Prema rezulatima našeg istraživanja pacijenti sa toksičnim adenomom (OR 0,40, 95% CI 0,20-0,81, p<0,05) ili Graves-ovom bolešću (OR 0,72, 95% CI 0,53-0,99, p<0,05) imaju statistički značajno manji rizik za PTMC; dok pacijenti sa polinodoznom toksičnom strumom imaju takođe manji rizik (OR 0,70, 95% CI 0,49-1,02, p=0,063), ali bez statističke značajnosti. Prema ovome se čini da efekat niske vrednosti TSH prevazilazi efekat autoimunog tireoiditisa kao što je to slučaj kod

pacijenata sa Graves-ovom bolesti. Chigot i sar. u svojoj studiji na 861 pacijentu sa hipertireozom nalaze nisku učestalost PTC i PTMC i zaključuju da hipertireoza ne povećava rizik od TC. [82]

U ranijim studijama se uglavnom navodi da je niska učestalost (oko 3%) TC kod pacijenata sa polinodoznom toksičnom strumom, što zbog hipertireoze, što zbog prisustva polinodozne strume (za razliku od solitarnih nodusa); ali je skorašnja desetogodišnja studija na 2500 pacijenata našla učestalost TC od 18% i pokazala da je ta učestalost potcenjena.[353] Naša sadašnja studija, sa skoro istim brojem pacijenata, je našla nižu učestalost PTMC kod ispitanika operisanih zbog polinodozne toksične strume (13,7%), ali veću učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog toksičnog adenoma. (4,5 vs. 6,6%). Upravo najniža učestalost PTMC u našem istraživanju je kod pacijenata sa toksičnim adenomom, što zbog prisutne hipertireoze, što zbog toga što se kod ovih pacijenata najčešće primenjuje manje opsežna operacija (HT).

Obzirom da smo utvrdili da je tip benignog oboljenja visoko statistički značajno povezan sa učestalošću PTMC-a, sproveli smo anamnestičku (*case-control*) studiju gde su oboleli i kontrole mečovani samo po tipu beninog oboljenja zbog kojeg su operisani. Ispitanike nismo mečovali po polu i uzrastu jer smo u retrospektivnoj studiji utvrdili da pol i uzrast ne utiču na učestalost PTMC. Ovako je formirano šest grupa ispitanika sa pojedinačnim benignim oboljenjem štitaste žlezde i sedma koja je objedinila sve ispitanike iz svih šest grupa (grupa svi ispitanici).

Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize (tabela 133 i 485) nezavisni faktor rizika za pojavu PTMC je opsežnija hirurška procedura, i to kod svih ispitanika (OR 1,51, 95% CI 1,10-2,05, $p<0,05$) i kod pacijenata sa benignim tumorom štitaste žlezde (OR 1,87, 95% CI 1,19-2,96, $p<0,05$).

Objašnjenje zašto ovaj faktor rizika nije pokazan među drugim grupama ispitanika je logičan. Kod ispitanika sa polinodoznom strumom je pokazano da izbor operacije nije uniforman, tj. statistički povezan sa tim oboljenjem (tabela 58 i 59) te samim tim nije moguće pokazati ni statistički značajnu povezanost sa PTMC u odnosu na tip operacije. Postoji više razloga zbog čega izbor operacije kod pacijenata sa polinodoznom strumom nije uniforman. Možda najvažniji razlog leži u činjenici da se pojam polinodozna struma može odnositi na širok dijapazon promena u štitastoj žlezdi.

Nasuprot tome tip operacije je visoko statistički značajno povezan sa Graves-ovom bolešću, Plummer-ovom bolešću i Hašimoto tireoiditisom (tabela 59). Ovde je jasno definisan tip operacije, ali kod ovih bolesti se, kada god je to hirurški moguće, teži TT tipu operacije, te je posledično jako malo ispitanika sa HT tipom operacije koji bi služili kao grupa za poređenje. Najzad, kod pacijenata sa benignim tumorom, izbor operacije se često donosi i na osnovu intraoperativnog nalaza te postoji dosta ispitanika gde je učinjena i manje i više opsežna operacija, pa je moguće da se ispolji statistička značajnost između ove dve grupe. Ovo je još izraženije pošto je utvrđeno da benigni tumor štitaste žlezde ne utiče na učestalost PTMC (tabela 60), te možemo pretpostaviti da isključivo zavisi od količine odstranjenog tkiva, što je i dokazano našom studijom.

Rezultati ove doktorske disertacije pokazuju svakako da je jedan od ključnih faktora rizika za pojavu PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde opsežnost operacije. U grupi ispitanika kod kojih je učinjena opsežnija operacija (TT) pojava PTMC je bila znatno veća u odnosu na grupu ispitanika kod kojih je učinjena manje opsežna operacija (HT). Prema ovim rezultatima faktor rizika za PTMC je TT operacija, to jest pacijenti kojima se učini totalna/near-totalna tiroidektomija imaju znatno višu učestalost PTMC. U prilog ovome govore rezultati naše studije, gde se inače niska učestalost PTMC kod oboljenja sa hipertireozom, najviše ispoljila kod pacijenata koji su lečeni sa HT procedurom, tj kod pacijenata sa toksičnim adenomom.

Izbor opsežnosti hirurške operacije kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde je još uvek diskutabilna, i kreče se od manje opsežnih jednostranih operacija do totalne tireoidektomije. [354, 355] U našoj ustanovi mi preporučujemo totalnu tiroidekotmiju kada god je tehnički moguća za sve pacijente sa benignim oboljenjem štitaste žlezde, osim za pacijente sa jednostranim benignim tumorima i za pacijente sa toksičnim adenomom. Jedan od glavnih razloga za ovakav stav je što eventualne reoperacije recidivantnih struma nose sa sobom znatno viši rizik od hirurških komplikacija. Takođe, u skladu sa ovim istraživanjem, slažemo se sa Pisello-m i sar. da se preporučuje totalna tireoidektomija kod benignih oboljenja kao vid sekundarne prevencije, u svetlu ne tako male učestalosti PTMC.[356] Podrazumeva se da je ovaj pristup moguć samo u visoko specijalizovanim ustanovama kao što je naša. U ustanovama sa visokim volumenom (*high-volume*) endokrinih operacija opsežnost učinjene operacije ima nizak morbiditet i ne utiče na kvalitet života ovih pacijenata.[357] Važno je

napomenuti da je indikacija za hirurško lečenje ovih pacijenata u skladu sa benignim oboljenjem koje se leči, a ne sa PTMC. Mi se u potpunosti slažemo sa Ito-m i sar. da lečenje PTMC-a niskog rizika, kome nedostaju agresivne karakteristike, ne treba lečiti agresivno.[334]

Drugi nezavistan faktor rizika za veću učestalost PTMC u pojedinim benignim oboljenjima je prebivalište na endemskom području. Ovaj faktor rizika je pokazan u grupi svih ispitanika (OR 1,68, 95% CI 1,07-2,62, p<0,05), i u grupi pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom (OR 4,43, 95% CI 1,16-16,92, p<0,05). Efekat ovog nezavisnog faktora rizika je mnogo izraženiji kod ispitanika sa Hašimoto tireoiditisom nego kada se posmatra grupa svih ispitanika. Moguće je da pacijenti koji imaju Hašimoto tireoiditis, i posledično povišen TSH, i žive na području sa nedostatkom joda (nedostatak joda u ishrani dovodi do porasta TSH), što dovodi do superpozicije efekta povišene vrednosti TSH, koja posledično utiče na veću učestalost PTMC. Do sada u dostupnoj literaturi nismo naišli na drugu studiju koja je pokazala da je život na endemskom području nezavisni faktor rizika za pojavu PTMC kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom.

Treći nezavisni faktor rizika za veću učestalost PTMC je izloženost jonizujućem zračenju kod pacijenata sa polinodoznom strumom (OR 3,88, 95% CI 1,20-12,59, p<0,05). Izloženost jonizujućem zračenju je dobro proučen nezavisni faktor rizika za karcinom štitaste žlezde. Ono što je zanimljivo je zašto je ovaj faktor rizika dobijen kao nezavisni faktor rizika samo kod pacijenata sa polinodoznom strumom. Objašnjenje leži u distribuciji ispitanika sa PTMC i izloženošću ovom faktoru rizika. Naime, u grupi sa polinodoznom strumom je i procentualno najviše obolelih koji su bili izloženi ovom faktoru rizika, pa je broj ispitanika bio dovoljan da se omogući statistička analiza. Dalje, danas se inače retko susrećemo sa podatkom o profesionalnoj izloženosti jonizujućem zračenju, te je i broj ispitanika koji je uopšte i bio izložen ovom faktoru mali.

Četvrti nezavisni faktor rizika za veću učestalost PTMC je podatak o nultoj krvnoj grupi kod pacijenata sa hipertireozom, i to kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću (OR 2,56, 95% CI 1,12-5,84, p<0,05) i kod pacijenata sa polinodoznom toksičnom strumom (OR 2,61, 95% CI 1,02-6,67, p<0,05). U studiji Zhao i sar. je pokazano da je nulta krvna grupa faktor rizika za Graves-ovu bolest (OR 1,25, 95% CI 1,16-1,34, p<0,001), ali ne i za karcinom.[358] Krvna grupa kao faktor rizika nije dovoljno proučena kada je karcinom štitaste žlezde u pitanju. Do sada je objavljeno samo nekolicina studija koje su izučavale

krvnu grupu kod pacijenata sa karcinomom štitaste žlezde.[134, 202, 359-361] Živaljević i sar. u svojim studijama iz 2008. i 2014. godine nalaze da je krvna grupa B faktor rizika, ali za anaplastični karcinom štitaste žlezde.[360, 362] Dracini i sar. u svojoj studiji na 84 pacijenata operisanih zbog karcinoma štitaste žlezde, uočavaju najveću učestalost nulte krvne grupe (48%), dok je najniža učestalost bila za krvnu grupu AB (3%).[361]

Prema rezultatu multivarijantne logističke regresione analize nezavisni protektivni faktor za PTMC za grupu svih ispitanika je krvna grupa AB (OR 0,44, 95% CI 0,21-0,89. p<0,05). Suprotno našem nalazu, Lence-Anta i sar. su u svojoj studiji iz 2014. godine našli da je krvna grupa AB faktor rizika za dobro diferentovane karcinome štitaste žlezde, dok su krvna grupa A ili B protektivni faktor, ali samo kod Afrikanaca.[134] Zanimljivo je da su Turcios i sar. u svojoj studiji iz 2015. godine našli da pacijenti sa krvnom grupom AB imaju veću štitastu žlezdu.[363] Obzirom da je u našem istraživanju veća štitasta žlezda pokazana kao nezavisni protektivni faktor za PTMC, moguće je da krvna grupa AB indirektno deluje kao protektivni faktor za PTMC.

Drugi nezavisni protektivni faktor za PTMC je podatak o dugogodišnjoj strumi (preko deset godina) kod pacijenata sa polinodoznom strumom (OR 0,56, 95% CI 0,34-0,92, p<0,05). Takođe, u čak tri grupe i to grupa svih ispitanika (OR 0,67, 95% CI 0,48-0,94, p<0,05), grupa sa polinodoznom strumom (OR 0,49, 95% CI 0,28-0,83, p<0,05) i grupa sa Hašimoto tireoiditisom (OR 0,35, 95% CI 0,16-0,77, p<0,05), nezavisni protektivni faktor za PTMC je veća težina štitaste žlezde (35g i više). Oba ova podatka govore u prilog ranije tvrdnje da benigno oboljenje može delovati kao protektivni faktor.

Suštinski, pacijenti sa dugogodišnjom strumom i/ili strumom koja je veća (veća težina) su pacijenti sa dugogodišnjim benignim oboljenjem, pa samim tim i imaju produžen protektivni efekat, i manju učestalost PTMC. Dodatno u prilog ove tvrdnje ide nalaz o retrosternalnoj strumi. Iako, mi ovaj podatak nismo uvrstili u multivarijantnu logističku regresionu analizu zbog nemogućnosti teoretskog tumačenja, ova varijabla je pokazala protektivni efekat. Očigledno, u najvećem broju slučajeva, pacijenti sa retrosternalnom strumom su pacijenti koji imaju obično dugogodišnje benigno oboljenje i veću (težu) strumu.

Inverznu vezu, ali u skladu sa našim zapažanjima, nalaze Duran i sar. u svojoj studiji iz 2014. godine. Oni nalaze da pacijenti sa manjom strumom imaju veću učestalost karcinoma, te smatraju da je manja veličina štitaste žlezde faktor rizika za karcinom

štitaste žlezde, te da je treba koristiti kao dopunski kriterijum u evaluaciji pacijenata sa oboljenjima štitaste žlezde.[364]

Iz rezultata ove naše studije faktora rizika i protektivnih faktora možemo zaključiti više stvari. Ako se zadržimo samo na faktorima koji nam mogu biti poznati preoperativno dolazimo do toga da na osnovu ovih rezultata možemo bolje proceniti koji pacijenti imaju veću ili manju mogućnost da u okviru svog benignog oboljenja imaju i PTMC, koji svakako, prema dosadašnjim saznanjima predstavlja karcinom.

Prvo, pacijenti sa Hašimoto tireoiditisom, a naročito oni koji žive na endemskom području imaju višestruko veći rizik da imaju PTMC, bez obzira na veličinu žlezde, obzirom da faktori rizika premašuju potencijalni protektivni efekat velike strume.

Drugo, pacijenti sa hipertireozom imaju znatno manji rizik da imaju PTMC, naročito ako nemaju krvnu grupu O.

Dalje, pacijenti sa velikom dugogodišnjom, potencijalno retrosternalno položenom polinodoznom strumom imaju manji rizik da imaju PTMC, osim ako nisu bili izloženi jonizujućem zračenju. Iako se ovi pacijenti obično podvrgavaju hirurškom lečenju zbog kompresivnih tegoba, možemo uraditi i manje opsežnu operaciju, ako je to neophodno, kako bi smanjili mogućnost postoperativnih komplikacija, koje nisu zanemarljive kod ovakvih pacijenata.

Takođe, pacijente sa manjom, novo otkrivenom strumom, bez obzira na tip benignog oboljenja, treba pažljivo da evaluiramo, naročito ako žive na endemskom području.

Ove pomoćne smernice u svakodnevnom kliničkom radu su nam neophodne obzirom na veliki broj pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde. Tiroidni nodusi su vrlo čest klinički nalaz sa procenjenom učestalošću na bazi palpacije od 3% do 7%, a na osnovu ultrazvučnog pregleda čak od 20% do 76%.[313] Ako se u ovu formulu uvrste i godine starosti i nalazi autopsijskih studija možemo sa sigurnošću reći da više od 50% osoba starijih od 60 godina ima tiroidni nodus.[365] Prihvatajući tu činjenicu, kliničar se odjednom nalazi u vrlo nezgodnoj situaciji. Otkrivajući tako veliki broj pacijenata sa tiroidnim promenama, dolazimo u situaciju da treba da se odlučimo da li i kako da lečimo ove pacijente. Prva klinička dilema koja se javlja je kako izabrati od tako velikog broja pacijenata, one pacijente kojima je hirurško lečenje najpre potrebno. Druga nastupa

odmah pošto se odlučimo za hirurško lečenje, a to je planiranje tipa operacije koja najviše odgovara pacijentu sa pretpostavljenim benignim oboljenjem štitaste žlezde.

Srećom, promene u štitastoj žlezdi su češće benigne prirode, ali bez obzira moramo evaluirati da li su ove promene maligne prirode. Uzimajući u obzir da rezultati FNAB nisu uvek pouzdani, naročito kod pacijenata sa polinodoznom strumom sa mnoštvom nodusa, kao i kod pacijenata sa nodusima promera ispod 1 cm, naročito je teško postaviti sigurnu dijagnozu kod pacijenata sa malim nepalpabilnim nodusom koji je ultrazvučno otkriven.[315, 366] Treba imati na umu da nepalpabilni nodusi imaju isti potencijal za malignitet kao i palpabilni nodusi iste veličine.[367] Nadalje, rizik od TC je skoro isti u nodusima manjih od 1 cm, kao i u nodusima većih od 1 cm. [368] Najzad, intraoperativna makroskopska identifikacija tumora manjeg od 1 cm nije uvek moguća, obzirom na veličinu, a naročito pošto mnoge endokrine hirurške jedinice ne koriste više *ex-tempore* biopsiju jer se smatra skupom i nepotrebnom.[311]

Ovo nam sve govori u prilog tome kako su neophodni dodatni parametri prilikom lečenja pacijenata sa pretpostavljeno benignim oboljenjem štitaste žlezde. Upravo su faktori rizika za PTMC jedan od dopunskih kriterijuma koje možemo koristiti tokom evaluacije i lečenja pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde.

U ovoj doktorskoj disertaciji mi smo utvrdili učestalost PTMC u benignim oboljenjima štitaste žlezde i identifikovali potencijalne nezavisne faktore rizika i protektivne faktore za PTMC kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde, kao i za svaki tip benignog oboljenja ponaosob.

U literaturi nije opisano puno studija koje su ispitivale faktore rizika za PTMC na ovoliko velikom broju ispitanika kao u našoj studiji. Prirodno, bilo bi korisno ako bi se ovo ispitivanje moglo nastaviti u okviru neke multicentrične studije gde bi se više centara endokrine hirurgije moglo uključiti. Dodatno moglo bi se još faktora otkriti, što bi nam pomoglo u svakodnevnoj kliničkoj praksi prilikom evaluacije i lečenja ovakvih pacijenata. Poznavanje faktora rizika za PTMC bi nam pomoglo, kao dopunski kriterijum, u selekciji pacijenata za operativno lečenje kao i u izboru optimalnog modaliteta lečenja.

Pored faktora rizika koji su dobijeni našom studijom, u literaturi se opisuje povezanost karcinoma štitaste žlezde i sa drugim faktorima, od kojih je za neke utvrđen i protektivni efekat, što je opisano u uvodu.

Studije koje su sproveli Ito i sar. i Sugitani i sar. daju nam razloga da smatramo da, uz pažljivu trijažu, najveći broj pacijenata sa PTMC možemo sa sigurnošću da pratimo bez potrebe da ih odmah operišemo. Oni su u periodu od pet do deset godina primetili da se veličina PTMC može uvećati za 5-10%, s tim da se u 2-4% pacijenata mogu razviti i klinički evidentne lokoregionalne metastaze. Važno je napomenuti da odgovarajuće hirurško lečenje i terapija koja bi se primenila kada dođe do pojave kliničkih evidentnih metastaza ima odličnu prognozu, i ne utiče na preživljavanje ovih pacijenata.[7, 245, 247] Obzirom, da ovakav pristup praćenja („*wait and see*“), nije jednostavan, kako ni za pacijenta, tako ni za zdravstvenu službu koja bi ga sprovodila, treba imati na umu da možda nije uvek „korisno“ agresivno tragati za ovim mikrokarcinomima. Naša je preporuka da pacijente sa otkrivenim PTMC-om nakon operacije zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, treba dalje pratiti kao što je predviđeno za pacijente sa tim benignim oboljenjem, a ne kao onkološke pacijente.

U svetlu još uvek nedovoljno istražene biologije ovih tumora kao i postojanja mnoštva definicija, i preporuka za lečenje i praćenje, od kojih su neke nepraktične za svakodnevnu kliničku praksu u ustanovama koje se ne bave prvenstveno endokrinom hirurgijom, mi bi predložili jednostavniju klasifikaciju kojom bi se mogli voditi kliničari.

Internet pretragom online verzije medicinskog rečnika za pojam okultni („*occult*“) dolazimo do definicije koja prilično blisko odgovara definiciji mikrokarcinoma: „nemanifestni ili ne može se detektovati samo kliničkim metodama“ i „nije prisutan u makroskopski vidljivoj količini“.[369] Zanimljivo je da nijedna definicija do sada nije uključila u svoju definiciju pojam “nemanifestni”, jer zapravo u najvećoj većini slučajeva PTMC je nemanifestni karcinom štitaste žlezde. Iako su lokoregionalne metastaze prisutne i u do 40% pacijenata sa PTMC one su klinički nemanifestne.[2, 3] Takođe, vrlo je retko da se PTMC klinički manifestuje sa udaljenim metastazama.[4] Možda bi trebalo predložiti novi naziv za ovaj entitet. Naš predlog je “klinički manifestni PTMC” i “klinički nemanifestni PTMC”, ili jednostavnije „manifestni PTMC“ i „nemanifestni PTMC“.

Lečenje manifestnog PTMC bi podrazumevalo korišćenje i primenu vodiča za lečenje i praćenje kao i za druge dobro diferentovane karcinome štitaste žlezde. Lečenje nemanifestnog PTMC bi podrazumevalo korišćenje vodiča za lečenje osnovne benigne bolesti štitaste žlezde u okviru koje je otkriven. U ovu grupu bi se uvrstili i incidentalno

otkriveni PTMC pri pregledu imadžing metodama u zavisnosti od kliničke slike i lične preferense pacijenta, ali i na osnovu podatka o tome da li dolazi do rasta mikrotumora.

Bez obzira na brojne rezultate koji su proizašli iz ove studije, oni predstavljaju zapravo „vrh ledenog brega“. Mnoga su pitanja na koje ne možemo da damo odgovor u ovom trenutku. Možda je i osnovno pitanje da li PTMC ne predstavlja papilarni karcinom manji od 10 mm, već predstavlja poseban entitet za sebe? Odgovor na ovo pitanje će nam možda dati rezultati budućih studija koje će analizirati molekularno-genske karakteristike papilarnih kacinoma i papilarnih mikrokarcinoma.

Druga pitanja koja se nameću nakon ovog istraživanja su da li ustvari benigno oboljenje štitaste žlezde ima protektivni efekat i da li je veličina incidentalno otkrivenih PTMC-ova u benignim oboljenjima obično manja od 5 mm i pokazuje manje znakova agresivnosti? Odgovor na ovo pitanje bi možda mogle da daju multicentrične studije na velikom broju ispitanika sa benignim oboljenjem, koji nisu operisani, uz dugogodišnje praćenje i beleženje znakova eventualne pojave agresivnosti ovih tumora. Već spomenute studije, Ito i sar. i Sugitani i sar. koje su sprovedene u Japanu daju nade da PTMC uglavnom ne pokazuje znakove agresivnijeg biološkog ponašanja, ali još nije sprovedena studija koja bi pratila samo PTMC kod benignih oboljenja štitaste žlezde.

Odgovori na ova pitanja bi možda mogla da nam daju i odgovor na najvažnije pitanje a to je da li incidentalno otkriveni PTMC, bez kliničkih znakova proširenosti, treba dalje klinički tretirati kao pacijente sa benignim oboljenjem štitaste žlezde, a ne kao pacijente sa karcinomom štitaste žlezde? Iako najveći broj kliničara, kako u svetu, tako i kod nas, smatra da je to pravilan pristup PTMC-u, i uglavnom smatraju da pacijente sa incidentalno otkrivenim PTMC ne treba tretirati kao onkološke pacijente, i dalje ne postoje nedvosmisleni dokazi za takav stav. Nadamo se da će ova doktorska disertacija pokrenuti dalja istraživanja ovih, možda ne „opasnih“ karcinoma, onda svakako jako „zanimljivih“ karcinoma.

„Zašto su mikrokarcinomi štitaste žlezde tako zanimljivi i drugačiji od drugih karcinoma?“

I za kraj umesto odgovara na ovo pitanje imamo novo pitanje. Obično kada proučavamo neku bolest, tokom školovanja smo se naučili da prvo naučimo definiciju bolesti, potom klasifikaciju, način postavljanja dijagnoze, diferencijalno dijagnostički aspekt, način lečenja, praćenje i prognozu bolesti.

Kod mikrokarcinoma imamo potpuno obrnuti redosled u proučavanju ovih promena. Kroz ovaj doktorat, ali i kroz mnoge radove koji su objavljeni, mi pokušavamo da saznamo koja je zapravo prava definicija mikrokarcinoma, koje vrste postoje i da li su različite ili ne, i to proučavajući način postavljanja dijjagnoze, diferencijalno dijagnostičke aspekte, načine lečenja kao i tok i prognozu pacijenata sa mikrokarcinomom štitaste žlezde.

Mikrokarcinomi su po mnogo čemu specifični tumori, karakteristični za štitastu žlezdu i potpuno različiti od mikrokarcinoma drugih sistema. Ko god drugačije misli nije upoznat sa biologijom ovih tumora. Štitasta žlezda je karakteristična po mnogo čemu. Učestalost karcinoma štitaste žlezde je u stalnom porastu, dok se beleži pad za malignitete drugih lokalizacija. Da li znate neki drugi organ gde imate sa jedne strane jedan od najbolje proučenih tumora u humanoj populaciji – medularni tumor, a sa druge strane imate tumor za koji niste sigurni ni da li je dobro definisan, a to je upravo papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde.

Da li znate neki drugi organ gde možete sa jedne strane imati najindolentniji tumor u humanoj populaciji sa petogodišnjim preživljavanjem koje dostiže i 100%, dok sa druge strane u istom tom organu imate karcinom gde se preživlajvanje izražava u mesecima pa i danima, a petogodišnje preživljavanje praktično ne postoji.

Mi danas ustvari ni ne znamo da li od „malog“ papilarnog mikrokarcinoma koji može biti i samo nekoliko milimetara, koju kao takvu možemo naći i na autopsijskim, ali i u kliničkim studijama u velikom broju, u bilo kom uzrastu, tokom godina može nastati papilarni karcinom bilo koje veličine, koji ako se ne leči, vremenom može proći proces dediferencijacije i transformisati se u jedan od najmalignijih karcinoma u humanoj populaciji koji onda više nije moguće izlečiti. Zapitajte se i sami da li bi pristali da imate takvu promenu u sebi?

Učestalost PTMC u autopsijskim studijama se kreće i do 35%, a učestalost lokoregioanlnih metastaza se kreće i do 50%. Ako je to tačno, svaka treća osoba ima PTMC. Ako uzmemo da u Srbiji živi preko sedam miliona stanovnika, onda se pored Vas na ulici svakodnevno šeta 2,5 miliona ljudi sa mikrokarcinomom od kojih bar milion već ima metastaze.

Da li ih sve možemo operisati i „izlečiti“? Naravno da ne možemo, ali i ne treba da operišemo sve te ljude; ali pojedine treba i moramo. Za to nam je neophodno poznavanje učestalosti i faktora rizika kako bi mogli da pretpostavimo ko ima takvu promenu, a prognostički faktori kako bi znali koga treba da operišemo.

6. ZAKLJUČCI RADA

- Kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde učestalost PTMC iznosi 16,3%.
- Tip benignog oboljenja štitaste žlezde značajno utiče na učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Najveća učestalost PTMC je kod pacijenata operisanih zbog Hašimoto tireoiditisa (22%), a najniža je kod pacijenata operisanih zbog toksičnog adenoma štitaste žlezde (6,6%).
- Na učestalost PTMC ne utiče prisustvo polinodozne strume i benignog tumora štitaste žlezde, dok je kod pacijenata sa hipertireozom (Graves-ova bolest 14,2%, polinodozna toksična struma 13,7% i toksični adenom 6,6%) učestalost PTMC značajno niža.
- Učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde zavisi od tipa operacije. Kod pacijenata sa opsežnijim tipom operacije benignog oboljenja štitaste žlezde učestalost PTMC je veća (17,7%), nego kod osoba sa manje opsežnom operacijom (13,4%).
- Pol i uzrast pacijenta ne utiču na učestalost PTMC kod osoba operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde.
- Značajni nezavisni faktori rizika za PTMC su Hašimoto tireoiditis i opsežnija operacija, a protektivni prisustvo hipertireoze.
- Nezavisni faktor rizika za interglandularnu diseminaciju i obostranu diseminaciju PTMC je isključivo veličina tumora, dok su nezavisni faktori rizika za multicentričnost težina lobusa, a za bilateralnost folikularno-papilarna varijanta PTMC i težina lobusa.
- Interglandularna diseminacija je prisutna u 16,1%, a obostrana diseminacija u 8,7% slučajeva, dok je multicentričnost prisutna u 8,4%, a bilateralnost u 6,0% slučajeva.
- U benignim oboljenjima štitaste žlezde najčešće su zastupljena folikularna (54,4%), potom papilarna (22,1%) i najzad folikularno-papilarna varijanta PTMC (18,7%).
- Kod osoba operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde veličina PTMC-a je najčešće manja od 5 mm (69,2%).
- Značajni nezavisni faktor rizika za pojavu PTMC je opsežnija hirurška procedura za grupu svih ispitanika i posebno kod pacijenata sa benignim tumorom štitaste žlezde.

- Prebivalište na endemskom području predstavlja nezavisni faktor rizika za PTMC za grupu svih ispitanika, i posebno kod osoba sa Hašimoto tireoiditisom, dok je izloženost jonizujućem zračenju faktor rizika za PTMC kod osoba sa polinodoznom strumom.
- Nezavisni faktor rizika za PTMC je nulta krvna grupa kod pacijenata sa hipertireozom (Graves-ova bolest i polinodozna toksična struma), dok je krvna grupa AB nezavisni protektivni faktor za grupu svih ispitanika.
- Značajni nezavisni protektivni faktori za PTMC su dugogodišnja struma kod osoba sa polinodoznom strumom i veća težina štitaste žlezde za grupu svih ispitanika i posebno kod osoba sa polinodoznom strumom ili Hašimoto tireoiditisom.
- Pacijenti sa Hašimoto tireoiditisom, a naročito oni koji žive na endemskom području imaju višestruko veći rizik da imaju PTMC, bez obzira na veličinu žlezde.
- Pacijenti sa hipertireozom imaju znatno manji rizik da imaju PTMC, naročito ako nemaju nultu krvnu grupu.
- Pacijenti sa velikom dugogodišnjom, potencijalno retrosternalno položenom, polinodoznom strumom imaju manji rizik da imaju PTMC, osim ako nisu bili izloženi jonizujućem zračenju.
- Pacijente sa manjom, novo otkrivenom strumom, bez obzira na tip benignog oboljenja, treba pažljivo da evaluiramo, naročito ako žive na endemskom području.

7. LITERATURA

1. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM: Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985, 56(3):531-538.
2. Roh JL, Kim JM, Park CI: Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. Ann Surg Oncol 2008, 15(9):2482-2486.
3. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M: Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998, 83(3):553-559.
4. Sarma M, Sonik B, Subramanyam P, Sundaram PS: Isolated skeletal muscle metastatic deposit in a patient with micropapillary carcinoma thyroid identified by 18F FDG PET CT. J Egypt Natl Canc Inst 2015, 27(1):47-50.
5. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S: Papillary microcarcinoma. World journal of surgery 2008, 32(5):747-753.
6. Cheema Y, Repplinger D, Elson D, Chen H: Is tumor size the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer? Ann Surg Oncol 2006, 13(11):1524-1528.
7. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y: Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. World journal of surgery 2010, 34(6):1222-1231.
8. Tan GH, Gharib H: Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997, 126(3):226-231.
9. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE: Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2008, 159(6):659-673.
10. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery 1992, 112(6):1139-1146; discussion 1146-1137.

11. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL et al: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World journal of surgery 2002, 26(8):879-885.
12. Curado. M. P. E, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No 160, Lyon, IARC 2007.
13. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS: Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. Jpn J Clin Oncol 2013, 43(10):1039-1046.
14. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA: Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. CMAJ 2007, 177(11):1357-1361.
15. Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010, 17(6):1471-1474.
16. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C: Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
17. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED: Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. Int J Surg Pathol 2003, 11(4):249-251.
18. Boucek J, Kastner J, Skrivan J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, Betka J: Occult thyroid carcinoma. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009, 29(6):296-304.
19. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2006, 16(2):109-142.
20. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA: Papillary Thyroid Microcarcinoma: An Over-Treated Malignancy? World journal of surgery 2014.
21. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ,

Mazzaferri EL, McIver B et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2009, 19(11):1167-1214.

22. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Iijima S: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. I. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. JAMA 1969, 209(1):65-70.
23. Sampson RJ, Oka H, Key CR, Buncher CR, Iijima S: Metastases from occult thyroid carcinoma. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 1970, 25(4):803-811.
24. Fukunaga FH, Lockett LJ: Thyroid carcinoma in the Japanese in Hawaii. Arch Pathol 1971, 92(1):6-13.
25. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT: Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 1974, 34(6):2072-2076.
26. Fukunaga FH, Yatani R: Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer 1975, 36(3):1095-1099.
27. Sobrinho-Simoes MA, Sambade MC, Goncalves V: Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. Cancer 1979, 43(5):1702-1706.
28. Bondeson L, Ljungberg O: Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. Cancer 1981, 47(2):319-323.
29. Bondeson L, Ljungberg O: Occult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. Cancer 1984, 53(8):1790-1792.
30. Franssila KO, Harach HR: Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. Cancer 1986, 58(3):715-719.
31. Arellano L, Ibarra A: Occult carcinoma of the thyroid gland. Pathol Res Pract 1984, 179(1):88-91.
32. Lang W, Borrusch H, Bauer L: Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. Am J Clin Pathol 1988, 90(1):72-76.
33. Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH: Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. Cancer 1989, 64(2):547-551.

34. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, Koch L, Abdo AH, de Brito T: The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. Cancer 1989, 64(9):1888-1893.
35. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H: Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. Cancer 1990, 65(5):1173-1179.
36. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C: Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. Cancer 1993, 71(12):4022-4029.
37. Furmanchuk AW, Roussak N, Ruchti C: Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. Histopathology 1993, 23(4):319-325.
38. Autelitano F, Spagnoli LG, Santeusanio G, Villaschi S, Autelitano M: [Occult carcinoma of the thyroid gland: an epidemiological study of autopsy material]. Ann Ital Chir 1990, 61(2):141-146.
39. Silverberg SG, Vidone RA: Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. Annals of surgery 1966, 164(2):291-299.
40. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, Kovacs L, Hubina E, Bodo M, Goth MI et al: Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2005, 15(2):152-157.
41. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K: Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. Endocrine pathology 2001, 12(1):23-31.
42. Chong PY: Thyroid carcinomas in Singapore autopsies. Pathology 1994, 26(1):20-22.
43. Delides GS, Elemenoglou J, Lekkas J, Kittas C, Evthimiou C: Occult thyroid carcinoma in a Greek population. Neoplasma 1987, 34(1):119-125.
44. Bramley MD, Harrison BJ: Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. The British journal of surgery 1996, 83(12):1674-1683.
45. World Health Organization: The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.

46. United Nations Development Programme: The Real Wealth of Nations: Pathways to Human Development. In: Human Development Report 2010 - 20th Anniversary Edition. edn. New York, NY: United Nations; 2010.
47. Final results of 2011 Census in Serbia. [http://popis2011.stat.rs/?page_id=1077&lang=en]
48. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, Bossard N, Belot A, Berger-Dutrieux N, Decaussin-Petrucci M, Bournaud C, Peix JL, Orgiazzi J et al: Thyroid cancer: is the incidence rise abating? European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2009, 160(1):71-79.
49. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010, 60(5):277-300.
50. Khan A, Nose V: Differential diagnosis and molecular advances. In: Endocrine Pathology:. 2nd edn. Edited by Lloyd RV. New York, NY: Springer; 2010: 181-236.
51. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA: Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. Am Health Drug Benefits 2015, 8(1):30-40.
52. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, Cirilli C, Zanetti R, Vercelli M, Ferretti S et al: Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. Ann Oncol 2011, 22(4):957-963.
53. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS: Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. Cancer Res Treat 2013, 45(1):1-14.
54. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006, 295(18):2164-2167.
55. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P, le reseau F: Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Ann Endocrinol (Paris) 2010, 71(2):95-101.
56. McNally RJ, Blakey K, James PW, Gomez Pozo B, Basta NO, Hale J: Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age-period-cohort analysis. Eur J Epidemiol 2012, 27(8):615-622.

57. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW: Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. Clin Endocrinol (Oxf) 2005, 62(2):156-162.
58. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP: Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. Int J Cancer 1991, 48(1):28-33.
59. Lubina A, Cohen O, Barchana M, Liphshiz I, Vered I, Sadetzki S, Karasik A: Time trends of incidence rates of thyroid cancer in Israel: what might explain the sharp increase. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2006, 16(10):1033-1040.
60. Wang Y, Wang W: Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983-2007. Asia Pac J Public Health 2015, 27(2):NP223-229.
61. Burgess JR: Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2002, 12(2):141-149.
62. Raphael S, Mohammed AZ, Iliyasu Y: Histological pattern of thyroid gland neoplasms in Kano, Northern Nigeria. Niger J Med 2015, 24(1):5-11.
63. Colonna M, Uhry Z, Guizard A, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, Grosclaude P, network F: Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. Cancer Epidemiol 2015.
64. Koike A, Naruse T: Incidence of thyroid cancer in Japan. Semin Surg Oncol 1991, 7(2):107-111.
65. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R: Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol 2013, 2013:965212.
66. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P: The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? Current opinion in oncology 2015, 27(1):1-7.
67. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL et al: International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. Cancer Causes Control 2009, 20(5):525-531.

68. Arem R, Padayatty SJ, Saliby AH, Sherman SI: Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management. Endocr Pract 1999, 5(3):148-156.
69. Pazaitou-Panayiotou K, Iliadou PK, Chrisoulidou A, Mitsakis P, Doumala E, Fotareli A, Boudina M, Mathiopoulou L, Patakiouta F, Tziomalos K: The increase in thyroid cancer incidence is not only due to papillary microcarcinomas: a 40-year study in 1 778 patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013, 121(7):397-401.
70. van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, Bielska-Lasota M, Otter R, Foschi R, Baudin E, Links TP, Rarecare WG: Carcinoma of endocrine organs: results of the RARECARE project. Eur J Cancer 2012, 48(13):1923-1931.
71. Pacini F: Thyroid microcarcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012, 26(4):421-429.
72. Zivaljevic VR, Diklic AD, Krgovic K, Zoric GV, Zivic RV, Kalezic NK, Kazic MT, Tatic SB, Havelka MJ, Paunovic IR: [The incidence rate of thyroid microcarcinoma during surgery benign disease]. Acta chirurgica Iugoslavica 2008, 55(1):69-73.
73. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I: Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. BMC Cancer 2015, 15(1):330.
74. Olen E, Klinck GH: Hyperthyroidism and thyroid cancer. Arch Pathol 1966, 81(6):531-535.
75. Yeo PP, Wang KW, Sinniah R, Aw TC, Chang CH, Sethi VK, Tan BC, Lim P: Thyrotoxicosis and thyroid cancer. Aust N Z J Med 1982, 12(6):589-593.
76. Park SH, Suh EH, Chi JG: A histopathologic study on 1,095 surgically resected thyroid specimens. Jpn J Clin Oncol 1988, 18(4):297-302.
77. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B: High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. Tumori 1990, 76(3):255-257.
78. Ahuja S, Ernst H: Hyperthyroidism and thyroid carcinoma. Acta Endocrinol (Copenh) 1991, 124(2):146-151.
79. Terzioglu T, Tezelman S, Onaran Y, Tanakol R: Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. The British journal of surgery 1993, 80(10):1301-1302.

80. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL: Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 1996, 9(8):816-820.
81. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Murakami N, Nakayama I, Yamashita H: Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. Surg Today 1997, 27(6):495-499.
82. Chigot JP, Menegaux F, Keopadabsy K, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L, Turpin G: [Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism]. Presse medicale 2000, 29(36):1969-1972.
83. Barbaro D, Simi U, Meucci G, Lapi P, Orsini P, Pasquini C: Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers - are they different diseases? Clin Endocrinol (Oxf) 2005, 63(5):577-581.
84. Lokey JS, Palmer RM, Macfie JA: Unexpected findings during thyroid surgery in a regional community hospital: a 5-year experience of 738 consecutive cases. Am Surg 2005, 71(11):911-913; discussion 913-915.
85. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS: Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocrine pathology 2006, 17(2):165-173.
86. Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY: Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? World journal of surgery 2006, 30(5):759-766.
87. Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, Aghini-Lombardi F, Berti P: Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. ANZ journal of surgery 2006, 76(3):123-126.
88. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce EN, Braverman LE, Degli Uberti EC: Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91(6):2171-2178.

89. Sakorafas GH, Stafyla V, Kolettis T, Tolumis G, Kassaras G, Peros G: Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign thyroid disease. J Postgrad Med 2007, 53(1):23-26.
90. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P: Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. Surgery 2009, 146(6):1099-1104.
91. Costamagna D, Pagano L, Caputo M, Leutner M, Mercalli F, Alonzo A: Incidental cancer in patients surgically treated for benign thyroid disease. Our experience at a single institution. Il Giornale di chirurgia 2013, 34(1-2):21-26.
92. Muntean V, Domsa I, Zolog A, Piciu D, Fabian O, Bosu R, Simescu R, Petre G, Muntean MV: Incidental papillary thyroid microcarcinoma: is completion surgery required? Chirurgia (Bucur) 2013, 108(4):490-497.
93. Bircan HY, Koc B, Akarsu C, Demiralay E, Demirag A, Adas M, Alis H, Kemik O: Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014, 18(13):1910-1915.
94. Pezzolla A, Marzaioli R, Lattarulo S, Docimo G, Conzo G, Ciampolillo A, Barile G, Anelli FM, Madaro A: Incidental carcinoma of the thyroid. Int J Surg 2014, 12 Suppl 1:S98-102.
95. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Charitoudis G, Karakostas E, Kouraklis G: Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. Head Neck 2014, 36(4):564-570.
96. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V: Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. Cancer Treat Rev 2005, 31(6):423-438.
97. Brater DC, Daly WJ: Clinical pharmacology in the Middle Ages: principles that presage the 21st century. Clin Pharmacol Ther 2000, 67(5):447-450.
98. Daly WJ, Brater DC: Medieval contributions to the search for truth in clinical medicine. Perspect Biol Med 2000, 43(4):530-540.
99. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd: Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med 1961, 55:33-50.

100. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ: A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). Cancer Causes Control 1993, 4(5):431-440.
101. Wingren G, Hatschek T, Axelson O: Determinants of papillary cancer of the thyroid. Am J Epidemiol 1993, 138(7):482-491.
102. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW: An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. Cancer Causes Control 1990, 1(3):223-234.
103. Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, Fukunaga FH, Tallini G, Rigopoulou D, Visconti R, Mastro A, Santoro M, Fusco A: RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. Oncogene 1995, 11(6):1207-1210.
104. Corvi R, Martinez-Alfaro M, Harach HR, Zini M, Papotti M, Romeo G: Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. Lab Invest 2001, 81(12):1639-1645.
105. Sedliarou I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, Lushnikov E, Kumagai A, Nakashima M, Meirmanov S et al: The BRAFT1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. Int J Oncol 2004, 25(6):1729-1735.
106. Fugazzola L, Puxeddu E, Avenia N, Romei C, Cirello V, Cavaliere A, Faviana P, Mannavola D, Moretti S, Rossi S et al: Correlation between B-RAFV600E mutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. Endocrine-related cancer 2006, 13(2):455-464.
107. Ugolini C, Giannini R, Lupi C, Salvatore G, Miccoli P, Proietti A, Elisei R, Santoro M, Basolo F: Presence of BRAF V600E in very early stages of papillary thyroid carcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2007, 17(5):381-388.
108. Kim HS, Kim JO, Lee DH, Lee HC, Kim HJ, Kim JH, Jang YS, Lee JM, Kim SY, Kim YS: Factors influencing the detection of the BRAF T1799A mutation in papillary thyroid carcinoma. Oncol Rep 2011, 25(6):1639-1644.

109. Nikiforov YE: Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? Cancer 2010, 116(7):1626-1628.
110. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, Ferris RL, Tseng GC, Seethala RR, Lebeau SO et al: A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. Cancer 2012, 118(8):2069-2077.
111. Wu W, Yang SF, Liu FF, Zhang JH: Association between p16 Promoter Methylation and Thyroid Cancer Risk: A Meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2015, 16(16):7111-7115.
112. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR: Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. Lancet 1999, 353(9153):637-639.
113. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A: Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89(8):3713-3720.
114. Eng C: Familial papillary thyroid cancer--many syndromes, too many genes? J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(5):1755-1757.
115. Mousavi SM, Sundquist J, Hemminki K: Cancer incidence among Turkish, Chilean, and North African first-generation immigrants in Sweden compared with residents in the countries of origin and native Swedes. Eur J Cancer Prev 2013, 22(1):1-7.
116. Malandrino P, Pellegriti G, Attard M, Violi MA, Giordano C, Sciacca L, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R: Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98(4):1427-1434.
117. Gomez SL, Noone AM, Lichtensztajn DY, Scoppa S, Gibson JT, Liu L, Morris C, Kwong S, Fish K, Wilkens LR et al: Cancer incidence trends among Asian American populations in the United States, 1990-2008. J Natl Cancer Inst 2013, 105(15):1096-1110.
118. Horn-Ross PL, McClure LA, Chang ET, Clarke CA, Keegan TH, Rull RP, Quach T, Gomez SL: Papillary thyroid cancer incidence rates vary significantly by

birthplace in Asian American women. Cancer Causes Control 2011, 22(3):479-485.

119. Sipos JA, Mazzaferri EL: Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010, 22(6):395-404.

120. Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K, Tokuoka S: Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. Cancer 2010, 116(7):1646-1655.

121. Vannucchi G, De Leo S, Perrino M, Rossi S, Tosi D, Cirello V, Colombo C, Bulfamante G, Vicentini L, Fugazzola L: Impact of estrogen and progesterone receptor expression on the clinical and molecular features of papillary thyroid cancer. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2015, 173(1):29-36.

122. Sungwalee W, Vatanasapt P, Kamsa-Ard S, Suwanrungruang K, Promthet S: Reproductive risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2013, 14(9):5153-5155.

123. Rajoria S, Suriano R, Wilson YL, Schantz SP, Moscatello A, Geliebter J, Tiwari RK: 3,3'-diindolylmethane inhibits migration and invasion of human cancer cells through combined suppression of ERK and AKT pathways. Oncol Rep 2011, 25(2):491-497.

124. Spanheimer PM, Cyr AR, Gillum MP, Woodfield GW, Askeland RW, Weigel RJ: Distinct pathways regulated by RET and estrogen receptor in luminal breast cancer demonstrate the biological basis for combination therapy. Annals of surgery 2014, 259(4):793-799.

125. Zivaljevic V, Vlajinac H, Jankovic R, Marinkovic J, Dzodic R, Sipeti Grujii S, Paunovic I, Diklic A, Zivaljevic B: Case-control study of female thyroid cancer--menstrual, reproductive and hormonal factors. Eur J Cancer Prev 2003, 12(1):63-66.

126. Akslen LA, Nilssen S, Kvale G: Reproductive factors and risk of thyroid cancer. A prospective study of 63,090 women from Norway. British journal of cancer 1992, 65(5):772-774.

127. Horn-Ross PL, Canchola AJ, Ma H, Reynolds P, Bernstein L: Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California Teachers Study cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011, 20(8):1751-1759.
128. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L, Yoshimoto Y, Jin F et al: A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. Cancer Causes Control 1999, 10(2):143-155.
129. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D, Xiang M: Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999, 8(11):991-997.
130. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, Chungue V, Sun LY, Bost-Bezeaud F, Petitdidier P et al: Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. Am J Epidemiol 2008, 167(2):219-229.
131. Rosen IB, Walfish PG: Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. Arch Surg 1986, 121(11):1287-1290.
132. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, Cizza G, La Vecchia C: The influence of reproductive and hormonal factors on thyroid cancer in women. Rev Epidemiol Sante Publique 1990, 38(1):27-34.
133. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, Mark SD, Chatenoud L, Braga C, Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L et al: A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. Cancer Causes Control 1999, 10(2):157-166.
134. Lence-Anta JJ, Xhaard C, Ortiz RM, Kassim H, Pereda CM, Turcios S, Velasco M, Chappe M, Infante I, Bustillo M et al: Environmental, lifestyle, and anthropometric risk factors for differentiated thyroid cancer in cuba: a case-control study. Eur Thyroid J 2014, 3(3):189-196.
135. Bessey LJ, Lai NB, Coorough NE, Chen H, Sippel RS: The incidence of thyroid cancer by fine needle aspiration varies by age and gender. J Surg Res 2013, 184(2):761-765.

136. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Ghossein R, Michael Tuttle R, Shaha AR, Shah JP: Changing trends in well differentiated thyroid carcinoma over eight decades. Int J Surg 2012, 10(10):618-623.
137. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM: The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2011, 21(3):231-236.
138. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Wiseberg J, Black M, Mitchell D: Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies 2011, 268(6):899-906.
139. Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J: Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003. BMC Cancer 2006, 6:284.
140. Monson JP: The epidemiology of endocrine tumours. Endocrine-related cancer 2000, 7(1):29-36.
141. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Plesko I, Parkin DM: Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006, 42(13):2150-2169.
142. Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitise J, Stengrevics A, Tekkel M, Chekin S, Drozdovitch V, Gavrilin Y et al: Risk of thyroid cancer among chernobyl liquidators. Radiat Res 2012, 178(5):425-436.
143. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr.: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995, 141(3):259-277.
144. Saika K, Matsuda T, Sobue T: Incidence rate of thyroid cancer by histological type in Japan. Jpn J Clin Oncol 2014, 44(11):1131-1132.
145. Williams D: Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. Oncogene 2008, 27 Suppl 2:S9-18.

146. Lappinga PJ, Kip NS, Jin L, Lloyd RV, Henry MR, Zhang J, Nassar A: HMGA2 gene expression analysis performed on cytologic smears to distinguish benign from malignant thyroid nodules. Cancer Cytopathol 2010, 118(5):287-297.
147. Ron E: Cancer risks from medical radiation. Health Phys 2003, 85(1):47-59.
148. Richardson DB: Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence. Epidemiology 2009, 20(2):181-187.
149. Yamashita S, Suzuki S: Risk of thyroid cancer after the Fukushima nuclear power plant accident. Respir Investig 2013, 51(3):128-133.
150. Mettler FA, Jr., Bhargavan M, Thomadsen BR, Gilley DB, Lipoti JA, Mahesh M, McCrohan J, Yoshizumi TT: Nuclear medicine exposure in the United States, 2005-2007: preliminary results. Semin Nucl Med 2008, 38(5):384-391.
151. Linton OW, Mettler FA, Jr., National Council on Radiation P, Measurements: National conference on dose reduction in CT, with an emphasis on pediatric patients. AJR Am J Roentgenol 2003, 181(2):321-329.
152. Baker SR, Bhatti WA: The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? Eur J Radiol 2006, 60(1):67-69.
153. Yun M, Noh TW, Cho A, Choi YJ, Hong SW, Park CS, Lee JD, Kim CK: Visually discernible [18F]fluorodeoxyglucose uptake in papillary thyroid microcarcinoma: a potential new risk factor. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95(7):3182-3188.
154. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P: Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med 1998, 338(11):712-718.
155. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, Clark J, Kron T, Hall P, Doi SA: Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. Endocrine-related cancer 2012, 19(5):645-655.
156. Black P, Straaten A, Gutjahr P: Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. Med Pediatr Oncol 1998, 31(2):91-95.
157. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF, Jr.: A population-based case-control study of thyroid cancer. J Natl Cancer Inst 1987, 79(1):1-12.

158. Glattre E, Haldorsen T, Berg JP, Stensvold I, Solvoll K: Norwegian case-control study testing the hypothesis that seafood increases the risk of thyroid cancer. Cancer Causes Control 1993, 4(1):11-16.
159. Bosetti C, Kolonel L, Negri E, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, Galanti MR, Mark SD, Preston-Martin S, McTiernan A et al: A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. Cancer Causes Control 2001, 12(4):375-382.
160. Wang C, Yatsuya H, Li Y, Ota A, Tamakoshi K, Fujino Y, Mikami H, Iso H, Tamakoshi A, Group JS: Prospective study of seaweed consumption and thyroid cancer incidence in women: the Japan collaborative cohort study. Eur J Cancer Prev 2015.
161. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S: Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. Cancer Causes Control 2009, 20(1):75-86.
162. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, Dardanoni G, Frasca F, Malandrino P, Vermiglio F et al: Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. J Natl Cancer Inst 2009, 101(22):1575-1583.
163. Feldt-Rasmussen U: Iodine and cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2001, 11(5):483-486.
164. Dijkstra B, Prichard RS, Lee A, Kelly LM, Smyth PP, Crotty T, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins N: Changing patterns of thyroid carcinoma. Ir J Med Sci 2007, 176(2):87-90.
165. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED: Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinol (Copenh) 1985, 108(1):55-60.
166. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, Kebebew E: Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study. Cancer 2011, 117(19):4390-4395.
167. Cho YA, Kim J: Dietary Factors Affecting Thyroid Cancer Risk: A Meta-Analysis. Nutr Cancer 2015:1-7.

168. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr.: Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. Cancer Causes Control 2004, 15(1):35-43.
169. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, Schairer C, Schatzkin A, Shikany JM, Berrington de Gonzalez A: Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011, 20(3):464-472.
170. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH: Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. Exp Diabetes Res 2012, 2012:578285.
171. Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guillas G, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Lukanova A, Kaaks R et al: Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. Int J Cancer 2012, 131(6):E1004-1014.
172. Marcello MA, Sampaio AC, Geloneze B, Vasques AC, Assumpcao LV, Ward LS: Obesity and excess protein and carbohydrate consumption are risk factors for thyroid cancer. Nutr Cancer 2012, 64(8):1190-1195.
173. Pavlica T, Bozic-Krstic V, Rakic R, Sakac D: [Prevalence of overweight and obesity in adult rural population of the northern part of Backa and Banat]. Vojnosanit Pregl 2012, 69(10):833-839.
174. Sipetic S, Maksimovic J, Vlajinac H, Ratkov I, Sajic S, Zdravkovic D, Sipetic T: Rising incidence of type 1 diabetes in Belgrade children aged 0-14 years in the period from 1982 to 2005. J Endocrinol Invest 2013, 36(5):307-312.
175. Stansifer KJ, Guynan JF, Wachal BM, Smith RB: Modifiable risk factors and thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2015, 152(3):432-437.
176. Lender M, Lawrence AM, Paloyan E: Diabetes, autoimmune thyroid disease, and breast cancer. Lancet 1977, 1(8021):1110.
177. Sakano K, Takahashi M, Mutoh M, Niho N, Komiya M, Sato H, Tanaka T, Sugimura T, Wakabayashi K: Enhanced thyroid carcinogenicity of N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats, a model of type II diabetes mellitus. Carcinogenesis 2007, 28(10):2193-2198.
178. Zivaljevic V, Vlajinac H, Jankovic R, Marinkovic J, Diklic A, Paunovic I: Case-control study of anaplastic thyroid cancer. Tumori 2004, 90(1):9-12.

179. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P: A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. British journal of cancer 1994, 70(5):950-953.
180. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D: Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. American journal of otolaryngology 2015.
181. Sokic SI, Adanja BJ, Vlajinac HD, Jankovic RR, Marinkovic JP, Zivaljevic VR: Risk factors for thyroid cancer. Neoplasma 1994, 41(6):371-374.
182. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L: Occupational exposures and thyroid cancer: results of a case-control study. Eur J Cancer Prev 1993, 2(4):345-349.
183. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, Hallquist A, Jin F, Kolonel L, La Vecchia C et al: A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. Cancer Causes Control 2003, 14(8):773-785.
184. Wiersinga WM: Smoking and thyroid. Clin Endocrinol (Oxf) 2013, 79(2):145-151.
185. Davis NL, Gordon M, Germann E, Robins RE, McGregor GI: Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. Am J Surg 1991, 161(5):567-569.
186. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ: The epidemiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncog 1993, 4(1):25-52.
187. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, McTiernan A, Kolonel L, Mark SD, Mabuchi K et al: A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. Cancer Causes Control 1999, 10(6):583-595.
188. Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parrilla P: Risk factors for malignancy in multinodular goitres. Eur J Surg Oncol 2004, 30(1):58-62.
189. Botrugno I, Lovisetto F, Cobianchi L, Zonta S, Klersy C, Vailati A, Dionigi P, Jemos V: Incidental carcinoma in multinodular goiter: risk factors. Am Surg 2011, 77(11):1553-1558.

190. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R: Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg 1955, 70(2):291-297.
191. Koibuchi H, Omoto K, Fukushima N, Toyotsuji T, Taniguchi N, Kawano M: Coexistence of papillary thyroid cancer and Hashimoto thyroiditis in children: report of 3 cases. J Ultrasound Med 2014, 33(7):1299-1303.
192. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H: Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93(3):809-814.
193. Davies L, Welch HG: Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014, 140(4):317-322.
194. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Marechaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wemeau JL et al: Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2004, 150(2):133-139.
195. Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, Sywak M, Reeve T, Delbridge L: Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. Surgery 2008, 144(6):1038-1043; discussion 1043.
196. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM: Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. Surgery 2010, 148(6):1147-1152; discussion 1152-1143.
197. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW et al: The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97(6):E878-887.
198. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG: The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? Laryngoscope 2010, 120(12):2446-2451.

199. Fujino Y, Tamakoshi A, Hoshiyama Y, Mikami H, Okamoto N, Ohno Y, Yoshimura T: Prospective study of transfusion history and thyroid cancer incidence among females in Japan. Int J Cancer 2004, 112(4):722-725.
200. Moritomo H, Ueda T, Hiyama T, Hosono N, Mori S, Komatsubara Y: The risk of cancer in rheumatoid patients in Japan. Scand J Rheumatol 1995, 24(3):157-159.
201. Yokota M, Ito N, Hirota T, Yane K, Tanaka O, Miyahara H, Matsunaga T: Histochemical differences of the lectin affinities of backbone polylactosamine structures carrying the ABO blood group antigens in papillary carcinoma and other types of thyroid neoplasm. Histochem J 1995, 27(2):139-147.
202. Kusmierski S: [Relationship between the Abo Blood Group System and Microscopic Thyroid Changes]. Pol Przegl Chir 1963, 35:1020-1021.
203. Denoix PF: Tumor, Node and Metastasis (TNM). Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944(1):69.
204. Sobin LH: TNM: evolution and relation to other prognostic factors. Semin Surg Oncol 2003, 21(1):3-7.
205. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH: The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer 2004, 100(1):1-5.
206. Sobin LH, Hermanek P, Hutter RV: TNM classification of malignant tumors. A comparison between the new (1987) and the old editions. Cancer 1988, 61(11):2310-2314.
207. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edn. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2010.
208. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Ba GG, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE et al: Guidelines for the management of thyroid cancer Clinical Endocrinology. In: Clinical Endocrinology. 2014: 1-122.
209. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Werber J: Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. Cancer 1979, 43(3):810-820.
210. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988, 104(6):947-953.
211. Sanders LE, Cady B: Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg 1998, 133(4):419-425.

212. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 1987, 102(6):1088-1095.
213. Dean DS, Hay ID: Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control 2000, 7(3):229-239.
214. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M: A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1979, 15(8):1033-1041.
215. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993, 114(6):1050-1057; discussion 1057-1058.
216. Shaha AR, Loree TR, Shah JP: Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 1995, 118(6):1131-1136; discussion 1136-1138.
217. Passler C, Scheuba C, Asari R, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B: Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. The British journal of surgery 2005, 92(2):184-189.
218. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 2005, 103(11):2269-2273.
219. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B: A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer 1997, 79(12):2414-2423.
220. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH: AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. Anticancer Res 2003, 23(5b):4283-4288.
221. Tanase K, Thies ED, Mader U, Reiners C, Verburg FA: The TNM system (version 7) is the most accurate staging system for the prediction of loss of life expectancy in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2015.

222. Hendrickson-Rebizant J, Sigvaldason H, Nason RW, Pathak KA: Identifying the most appropriate age threshold for TNM stage grouping of well-differentiated thyroid cancer. Eur J Surg Oncol 2015.
223. Ito Y, Ichihara K, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K et al: Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma. World journal of surgery 2010, 34(11):2570-2580.
224. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. Head Neck 1996, 18(2):127-132.
225. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A: A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. Surgery 2004, 135(2):139-148.
226. Temple R: The Genius of China: 3,000 Years of Science, Discovery, and Invention. New York, NY: Simon and Schuster; 1986.
227. Graham A: Malignant Tumors of the Thyroid: Epithelial Types. Annals of surgery 1925, 82(1):30-44.
228. Schrager V: Lateral aberrant thyroids. Surg Gynecol Obstet 1906, 3:465-475.
229. Frantz VK, Forsythe R, Hanford JM, Rogers WM: Lateral Aberrant Thyroids. Annals of surgery 1942, 115(2):161-183.
230. King W, Pemberton JdJ: So called lateral aberrant tumors. Surg Gynecol Obstet 1942, 74:991-1001.
231. Eberts EM: Lateral Cervical Aberrant Thyroid. Can Med Assoc J 1933, 29(1):32-33.
232. Black BM: Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland, so-called lateral aberrant thyroid tumors. West J Surg Obstet Gynecol 1948, 56(3):134-144.
233. Hazard JB, Crile G, Jr., Dempsey WS: Nonencapsulated sclerosing tumors of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1949, 9(11):1216-1231, illust.
234. Wozencraft P, Foote F, Frazell E: Occult carcinomas of the thyroid. Their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer. Cancer 1948, 1:574-583.

235. Woolner LB, Lemmon ML, Beahrs OH, Black BM, Keating FR, Jr.: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30-year period. J Clin Endocrinol Metab 1960, 20:89-105.
236. Welbourn RB: Highlights from endocrine surgical history. World journal of surgery 1996, 20(5):603-612.
237. Hazard JB: Small papillary carcinoma of the thyroid. A study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosing tumor. Lab Invest 1960, 9:86-97.
238. Moosa M, Mazzaferri EL: Occult thyroid carcinoma. Cancer 1997, 10:180-188.
239. Shaha AR: TNM classification of thyroid carcinoma. World journal of surgery 2007, 31(5):879-887.
240. Jin J, McHenry CR: Thyroid incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012, 26(1):83-96.
241. Nilsson IL, Arnberg F, Zedenius J, Sundin A: Thyroid incidentaloma detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: practical management algorithm. World journal of surgery 2011, 35(12):2691-2697.
242. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L: Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2012, 22(9):918-925.
243. Wartofsky L: Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? J Clin Endocrinol Metab 2012, 97(4):1169-1172.
244. Pacini F: Management of papillary thyroid microcarcinoma: primum non nocere! J Clin Endocrinol Metab 2013, 98(4):1391-1393.
245. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K et al: An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2003, 13(4):381-387.
246. Neuhold N, Schultheis A, Hermann M, Krotla G, Koperek O, Birner P: Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--further evidence of a very low malignant

potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up. Ann Surg Oncol 2011, 18(12):3430-3436.

247. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A: An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World journal of surgery 2010, 34(1):28-35.

248. Pardal-de-Oliveira F, Vieira F: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland with extensive osseous metastases--a case report with review of the literature. Pathol Res Pract 1999, 195(10):711-714; discussion 715-716.

249. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N: Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. Surgery 2008, 143(1):35-42.

250. Cavazza A, Roggeri A, Zini M, Rossi G, Zucchi L: Lymphangioleiomyomatosis associated with pulmonary metastasis from an occult papillary carcinoma of the thyroid: report of a case occurring in a patient without tuberous sclerosis. Pathol Res Pract 2002, 198(12):825-828.

251. Lecumberri B, Alvarez-Escola C, Martin-Vaquero P, Nistal M, Martin V, Riesco-Eizaguirre G, Sosa G, Pallardo LF: Solitary hemorrhagic cerebellar metastasis from occult papillary thyroid microcarcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2010, 20(5):563-567.

252. Zivaljevic V, Bozic V: Papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst. Acta Chir Belg 2006, 106(2):252-253.

253. Kushwaha JK, Sonkar AA, Goel MM, Gupta R: Papillary carcinoma of thyroid arising from ectopic thyroid tissue inside branchial cleft cyst: a rare case. BMJ Case Rep 2012, 2012.

254. Xu JJ, Kwan K, Fung K: Papillary thyroid carcinoma in a lateral neck cyst: primary of ectopic thyroid tissue versus cystic metastasis. The Journal of laryngology and otology 2013, 127(7):724-727.

255. Roth LM, Miller AW, 3rd, Talerman A: Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of the literature. Int J Gynecol Pathol 2008, 27(4):496-506.

256. Yildiz K, Koksal H, Ozoran Y, Muhtar H, Telatar M: Papillary carcinoma in a thyroglossal duct remnant with normal thyroid gland. The Journal of laryngology and otology 1993, 107(12):1174-1176.
257. Dabas A, Khadgawat R, Bal CS: Dual ectopic thyroid: A rare entity. J Paediatr Child Health 2015, 51(6):647.
258. Seven H, Gurkan A, Cinar U, Vural C, Turgut S: Incidence of occult thyroid carcinoma metastases in lateral cervical cysts. American journal of otolaryngology 2004, 25(1):11-17.
259. Cho JS, Shin SH, Kim HK, Lee JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ: Primary papillary carcinoma originated from a branchial cleft cyst. Journal of the Korean Surgical Society 2011, 81 Suppl 1:S12-16.
260. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC: Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. Gynecol Oncol 2003, 89(3):543-548.
261. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Krstevski V, Radlovic P, Buta M, Rulic B, Todorovic L, Dimitrijevic B et al: Unilateral follicular variant of papillary thyroid carcinoma with unique KRAS mutation in struma ovarii in bilateral ovarian teratoma: a rare case report. BMC Cancer 2012, 12:224.
262. Kobayashi K, Imagama S, Tsunekawa S, Hosokawa K, Watanabe M, Ito Z, Ando K, Ishiguro N: Spinal metastasis from struma ovarii: case report and review of the literature. Asian Spine J 2015, 9(2):281-285.
263. Liu H, Lv L, Yang K: Occult thyroid carcinoma: a rare case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol 2014, 7(8):5210-5214.
264. Stewart WB, Rizzolo LJ: Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. edn. Edited by Oertli D, Udelsman R. Leipzig, Germany: Springer; 2007: 13-21.
265. Henry JF: Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves. In: Textbook of endocrine surgery. 2 edn. Edited by Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005: 9-15.

266. Jankovic R: Hirurgija tiroidne i paratiroidne zlezde. In: Hirurgija tiroidne i paratiroidne zlezde. edn. Edited by Djeric B. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 2001: 125-132.
267. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: The WHO histological classification of thyroid tumors A commentary on the second edition, Cancer Volume 63, Issue 5. In: Cancer. vol. 63; 1989: 908-911.
268. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E: Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol 2011, 5(1):51-56.
269. Chan JK: Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. Histol Histopathol 1990, 5(2):241-257.
270. Kasai N, Sakamoto A: New subgrouping of small thyroid carcinomas. Cancer 1987, 60(8):1767-1770.
271. Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 1990, 19(3):545-576.
272. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. Cancer 1994, 73(2):424-431.
273. Asa SL, Giordano TJ, LiVolsi VA: Implications of the TCGA genomic characterization of papillary thyroid carcinoma for thyroid pathology: does follicular variant papillary thyroid carcinoma exist? Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2015, 25(1):1-2.
274. Chan JK, Saw D: The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. Am J Surg Pathol 1986, 10(10):672-679.
275. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. Pathol Annu 1985, 20 Pt 1:1-44.
276. Yoshida A, Kamma H, Asaga T, Masuzawa C, Kawahara S, Mimura T, Ito K: Proliferative activity in thyroid tumors. Cancer 1992, 69(10):2548-2552.
277. Hunt JL, Barnes EL: Non-tumor-associated psammoma bodies in the thyroid. Am J Clin Pathol 2003, 119(1):90-94.
278. Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M: The origin and significance of thyroid psammoma bodies. Lab Invest 1980, 43(3):287-296.
279. LiVolsi VA: Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. Am J Clin Pathol 1992, 97(3):426-434.

280. Kamma H, Fujii K, Ogata T: Lymphocytic infiltration in juvenile thyroid carcinoma. Cancer 1988, 62(9):1988-1993.
281. Stanta G, Carcangiu ML, Rosai J: The biochemical and immunohistochemical profile of thyroid neoplasia. Pathol Annu 1988, 23 Pt 1:129-157.
282. DeLellis RA, Wolfe HJ: Contributions of immunohistochemistry to clinical endocrinology and endocrine pathology. J Histochem Cytochem 1983, 31(1A Suppl):187-192.
283. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT: Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 2006, 126(5):700-708.
284. Jossart GH, Clark OH: Well-differentiated thyroid cancer. Curr Probl Surg 1994, 31(12):933-1012.
285. Gaertner EM, Davidson M, Wenig BM: The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. Am J Surg Pathol 1995, 19(8):940-947.
286. Carcangiu ML, Bianchi S: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 1989, 13(12):1041-1049.
287. Fletcher C: Diagnostic Histopathology of Tumors, 4th edn. Philadelphia,PA: Churchill Livingstone; 2013.
288. Evans HL: Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. Am J Surg Pathol 1987, 11(8):592-597.
289. Schroder S, Bocker W, Dralle H, Kortmann KB, Stern C: The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer 1984, 54(1):90-93.
290. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, Fagin JA, Ghossein RA: Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. Hum Pathol 2010, 41(2):172-180.
291. Hawk WA, Hazard JB: The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Cleve Clin Q 1976, 43(4):207-215.

292. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC: Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988, 12(1):22-27.
293. Tahmasebi FC, Farmer P, Powell SZ, Aldape KD, Fuller GN, Patel S, Hollis P, Chalif D, Eisenberg MB, Li JY: Brain metastases from papillary thyroid carcinomas. Virchows Arch 2013, 462(4):473-480.
294. Sujoy V, Pinto A, Nose V: Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 10 cases with emphasis on CDX2 expression. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2013, 23(6):714-719.
295. Koo JS, Hong S, Park CS: Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2009, 19(11):1225-1231.
296. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--an update of its clinicopathological features and molecular biology. Crit Rev Oncol Hematol 2015, 94(1):64-73.
297. Chen CC, Chen WC, Peng SL, Huang SM: Diffuse sclerosing variant of thyroid papillary carcinoma: diagnostic challenges occur with Hashimoto's thyroiditis. J Formos Med Assoc 2013, 112(6):358-362.
298. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS: Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. World journal of surgery 1992, 16(4):669-674; discussion 774-665.
299. Nassar H: Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. Adv Anat Pathol 2004, 11(6):297-303.
300. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, Lloyd RV: Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. Am J Surg Pathol 2010, 34(1):44-52.
301. Albores-Saavedra J, Hernandez M, Sanchez-Sosa S, Simpson K, Angeles A, Henson DE: Histologic variants of papillary and follicular carcinomas associated

with anaplastic spindle and giant cell carcinomas of the thyroid: an analysis of rhabdoid and thyroglobulin inclusions. Am J Surg Pathol 2007, 31(5):729-736.

302. Sugitani I, Fujimoto Y: Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. Endocr J 1999, 46(1):209-216.

303. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H: Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. Arch Surg 1996, 131(2):187-191.

304. Verburg FA, Mader U, Luster M, Reiners C: Primary tumour diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2009, 71(2):291-297.

305. Melliere D, Hindie E, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Geachan E: [Differentiated thyroid carcinoma--how to improve the long-term results? Twenty-five-year outcomes of 850 patients]. Bull Acad Natl Med 2006, 190(1):89-106; discussion 106-109.

306. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL: Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83(11):4116-4122.

307. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A: Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. N Engl J Med 2005, 352(23):2406-2412.

308. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008, 144(6):980-987; discussion 987-988.

309. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y: Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. Annals of surgery 2003, 237(3):399-407.

310. Lin KD, Lin JD, Huang MJ, Huang HS, Jeng LB, Chao TC, Ho YS: Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. International surgery 1997, 82(4):378-381.

311. Antic T, Taxy JB: Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary? Am J Surg Pathol 2013, 37(2):282-286.
312. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A et al: Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89(1):163-168.
313. Tai JD, Yang JL, Wu SC, Wang BW, Chang CJ: Risk factors for malignancy in patients with solitary thyroid nodules and their impact on the management. J Cancer Res Ther 2012, 8(3):379-383.
314. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD: Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994, 154(16):1838-1840.
315. Rosen JE, Stone MD: Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. J Surg Oncol 2006, 94(8):649-661.
316. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, Avenia N, Ferretti A, Rampin L, Chondrogiannis S et al: Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. Clinical nuclear medicine 2013, 38(1):25-28.
317. Westra W, Phelps T, Hruban R, Isacson C: Surgical Pathology Dissection. An Illustrated Guide. , 2nd ed. edn. New York, NY: Springer; 2003.
318. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL: 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013, 2(4):215-228.
319. Zimmerman C, Kiss L, Hossain M: Migration and health: a framework for 21st century policy-making. PLoS Med 2011, 8(5):e1001034.
320. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, Guan H, Shan Z, Teng W, Musholt TJ et al: Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. J Clin Endocrinol Metab 2015:jc20152917.
321. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G: Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. Endocrine-related cancer 2004, 11(3):571-579.

322. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH: Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 2003, 98(1):31-40.
323. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J: Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. J Surg Oncol 2008, 97(3):221-225.
324. Baser H, Ozdemir D, Cuhaci N, Aydin C, Ersoy R, Kilicarslan A, Cakir B: Hashimoto's Thyroiditis Does Not Affect Ultrasonographical, Cytological, and Histopathological Features in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. Endocrine pathology 2015.
325. Lin JD: Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. Med Oncol 2010, 27(2):510-518.
326. Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E: Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. American journal of otolaryngology 2005, 26(2):87-90.
327. Bron LP, O'Brien CJ: Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. The British journal of surgery 2004, 91(5):569-574.
328. Slijepcevic N, Paunovic I, Zivaljevic V, Zoric G, Tausanovic K, Kalezic N, Diklic A: 5th ESES WORKSHOP—Surgery of Thyroid Cancer. Extent and complications of thyroid cancer surgery—now and then: A single-centre experience. Langenbeck's Archives of Surgery 2013, 398(5):759-788.
329. Grodski S, Delbridge L: An update on papillary microcarcinoma. Current opinion in oncology 2009, 21(1):1-4.
330. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Saggiorato E, Nigri G, Crescenzi A, Romanelli F, Orlandi F, Valabrega S, Sadeghi R et al: Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. Endocrine 2013.
331. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, Zhang Y, Rosenberg PS, Holford TR, Anderson WF: Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009, 18(4):1092-1100.

332. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H: Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. Annals of surgery 2011, 254(4):653-660.
333. Cho JK, Kim JY, Jeong CY, Jung EJ, Park ST, Jeong SH, Ju YT, Lee YJ, Hong SC, Ha WS et al: Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. Journal of the Korean Surgical Society 2012, 82(5):281-287.
334. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A: Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2014, 24(1):27-34.
335. Koh KB, Chang KW: Carcinoma in multinodular goitre. The British journal of surgery 1992, 79(3):266-267.
336. Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T: The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. World journal of surgery 2009, 33(3):400-405.
337. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A: The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. Acta bio-medica : Atenei Parmensis 2004, 75(2):114-117.
338. Prades JM, Dumollard JM, Timoshenko A, Chelikh L, Michel F, Estour B, Martin C: Multinodular goiter: surgical management and histopathological findings. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies 2002, 259(4):217-221.
339. Sacco R, Aversa S, Innaro N, Carpino A, Bolognini S, Amorosi A: [Thyroid microcarcinoma and multinodular struma. Personal experience and considerations regarding surgical therapy]. Chirurgia italiana 2006, 58(1):69-75.
340. Mihailescu DV, Schneider AB: Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93(6):2188-2193.

341. Barroeta JE, Wang H, Shiina N, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch ZW: Is fine-needle aspiration (FNA) of multiple thyroid nodules justified? Endocrine pathology 2006, 17(1):61-65.
342. Chen YK, Lin CL, Cheng FT, Sung FC, Kao CH: Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. British journal of cancer 2013, 109(9):2496-2501.
343. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM: Thyroid cancer and inflammation. Molecular and cellular endocrinology 2010, 321(1):94-102.
344. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP: Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery 1999, 126(6):1070-1076; discussion 1076-1077.
345. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H: Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? J Surg Res 2008, 150(1):49-52.
346. Kim HS, Choi YJ, Yun JS: Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis. Endocrine pathology 2010, 21(3):149-153.
347. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Berti P, Grasso L, Elisei R et al: Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. Endocrine-related cancer 2009, 16(4):1251-1260.
348. Kim D, Park JW: Clinical implications of preoperative thyrotropin serum concentrations in patients who underwent thyroidectomy for nonfunctioning nodule(s). Journal of the Korean Surgical Society 2013, 85(1):15-19.
349. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K: Association Between Serum Thyrotropin Concentration and Growth of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma. World journal of surgery 2013.
350. Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H: What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? J Surg Res 2006, 134(2):160-162.

351. Khatami M: Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity: a common denominator mapping chronic diseases. Cell Biochem Biophys 2009, 55(2):55-79.
352. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Miccoli P, Grasso L, Pinchera A et al: L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. Endocrine-related cancer 2010, 17(1):231-239.
353. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, Nookala R, Broome JT, Sippel RS, Chen H, Solorzano CC: Toxic nodular goiter and cancer: a compelling case for thyroidectomy. Ann Surg Oncol 2013, 20(4):1336-1340.
354. Zaraca F, Di Paola M, Gossetti F, Proposito D, Filippoussis P, Montemurro L, Mancini B, Gallina S, Talarico E, Talarico C et al: [Benign thyroid disease: 20-year experience in surgical therapy]. Chirurgia italiana 2000, 52(1):41-47.
355. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H: An update on thyroid surgery. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2002, 29 Suppl 2:S447-452.
356. Pisello F, Geraci G, Sciume C, Li Volsi F, Modica G: [Total thyroidectomy of choice in papillary microcarcinoma]. Il Giornale di chirurgia 2007, 28(1-2):13-19.
357. Schmitz-Winnenthal FH, Schimmack S, Lawrence B, Maier U, Heidmann M, Buchler MW, von Frankenberg M: Quality of life is not influenced by the extent of surgery in patients with benign goiter. Langenbecks Arch Surg 2011, 396(8):1157-1163.
358. Zhao SX, Xue LQ, Liu W, Gu ZH, Pan CM, Yang SY, Zhan M, Wang HN, Liang J, Gao GQ et al: Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis. Hum Mol Genet 2013, 22(16):3347-3362.
359. Klechova L, Gosheva-Antonova T: [ABO and Rh blood group factors in thyroid gland diseases]. Vutr Boles 1980, 19(4):75-79.

360. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Paunovic I, Diklic A, Kalezic N, Marinkovic J, Zivic R, Vekic B, Sipetic S: Risk factors for anaplastic thyroid cancer. Int J Endocrinol 2014, 2014:815070.
361. Dracini X, Dibra A, Celiku E, Alimehmeti M, Kellici S, Paparisto S, Gjergji D: Actual status of preoperative diagnosis of thyroid cancer in Albania. Il Giornale di chirurgia 2013, 34(1-2):14-17.
362. Zivaljevic VR, Vlajinac HD, Marinkovic JM, Kalezic NK, Paunovic IR, Diklic AD: Case-control study of anaplastic thyroid cancer: goiter patients as controls. Eur J Cancer Prev 2008, 17(2):111-115.
363. Turcios S, Lence-Anta JJ, Santana JL, Pereda CM, Velasco M, Chappe M, Infante I, Bustillo M, Garcia A, Clero E et al: Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy cuban population. Eur Thyroid J 2015, 4(1):55-61.
364. Duran AO, Anil C, Gursoy A, Nar A, Altundag O, Inanc M, Bozkurt O, Tutuncu NB: The relationship between thyroid volume and malignant thyroid disease. Med Oncol 2014, 31(1):814.
365. Hegedus L: Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004, 351(17):1764-1771.
366. Seningen JL, Nassar A, Henry MR: Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. Diagn Cytopathol 2012, 40 Suppl 1:E27-32.
367. Hagag P, Strauss S, Weiss M: Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 1998, 8(11):989-995.
368. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM: Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87(5):1941-1946.
369. Definition of "occult". [http://www.merriam-webster.com/]

BIOGRAFIJA AUTORA

Nikola Slijepčević, rođen je u Beogradu 22. avgusta, 1973. godine od majke Erica-e Susan Miller i oca Aleksandra Slijepčevića. Rano detinjstvo je proveo u Lagosu (Nigerija). Osnovnu školu je završio u Beogradu i Bagdadu (Irak) sa odličnim uspehom. Srednju školu je završio u Beogradu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu je upisao školske 1992/93. godine, kao student koji se finansira iz budžeta države, i isti završio školske 2001/02. godine sa prosečnom ocenom 8,2. Pripravnički staž, kao volonter, obavio je u Kliničkom Centru Srbije (KCS) tokom 2002/03. godine i položio stručni ispit 2003. godine sa odličnom ocenom. Od 2003. do 2006. godine radio je kao klinički lekar, volonter u Centru za endokrinu hirurgiju, KCS. 2004. godine boravi u bolnicama *Cromwell* i *Hammersmith* u Londonu na stručnom usavršavanju iz oblasti endokrine hirurgije kod *Mr. John Lynn*-a. Od 2007. godine počinje da radi kao lokalni konsultant na Balkanskom projektu politike primarne zdravstvene zaštite, zajedničkom projektu Kanadske Vlade i Ministarstva Zdravlja Republike Srbije. U okviru projekta je izradio opsežni dokument „*Inventar komora i asocijacija zdravstvenih radnika Republike Srbije"* i organizovao i vodio radionice za radnu grupu za zdravstvene komore i asocijacije. Od 2008. godine počinje da radi na Klinici za Otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, KCS, prvo kao klinički lekar, volonter, da bi potom te iste godine bio zaposlen kao klinički lekar na određeno vreme. Doktorske studije iz epidemiologije upisao je školske 2008/09. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Od 2010. godine radi u Centru za endokrinu hirurgiju, KCS kao klinički lekar zaposlen na određeno vreme, a od 2011. godine je zaposlen na neodređeno vreme. Specijalizaciju iz opšte hirurgije započinje 2012. godine. Bilingvalan je (spski i engleski su mu maternji), dok je francuski učio kao strani jezik. Autor i koautor je u preko 40 radova koji su publikovani ili prezentovani na stručnim sastancima u Srbiji i inostranstvu, od kojih je 11 indeksirano. Oženjen, ima dve kćerke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Nikola Slijepčević

broj upisa 08-DS-EP-11

Izjavljujem

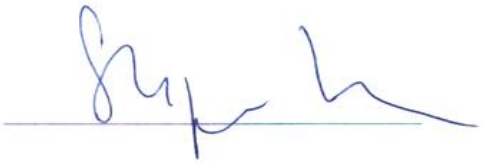
da je doktorska disertacija pod naslovom

Učestalost i faktori rizika za pojavu mikrokarcinoma štitaste žlezde

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.11.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Nikola Slijepčević

Broj upisa 08-DS-EP-11

Studijski program Epidemiologija

Naslov rada Učestalost i faktori rizika za pojavu mikrokarcinoma štitaste žlezde

Mentor Doc. dr Vladan Živaljević

Potpisani Nikola Slijepčević

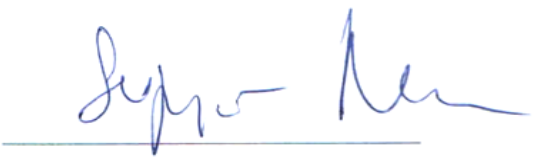
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.11.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Učestalost i faktori rizika za pojavu mikrokarcinoma štitaste žlezde

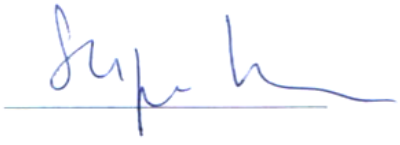
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.11.2015.