

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Biyopsi Sonucu Önemi
Belirsiz Atipi Olan Tiroid Lezyonlarında Hematolojik
Parametrelerin Malignite Açısından Prediktif
Değerinin Belirlenmesi



Dr.Zeynep Güray
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Biyopsi Sonucu Önemi
Belirsiz Atipi Olan Tiroid Lezyonlarında Hematolojik
Parametrelerin Malignite Açısından Prediktif
Değerinin Belirlenmesi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeynep Cantürk
T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Etik Kurul Onayı: GOKAEK-2024/01.21 Kocaeli
Üniversitesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurulu

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	4
KISALTMALAR LİSTESİ	5
TABLO LİSTESİ	6
RESİM-ŞEKİL LİSTESİ	7
1. GİRİŞ	8
2. GENEL BİLGİLER	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	43
6.SONUÇ	46
7. KAYNAKÇA	48

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde bana yol gösteren tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocalarıma,

Değerli görüş ve deneyimleriyle bana yol gösteren, bu tezin yapımında bana destek olan Sayın Prof. Dr. Zeynep Cantürk hocama,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana yardım eden, her zaman yanımda olan annem ve babama

Asistanlığım boyunca bana yardımcı olan canım eşim Dr.Ahmet Burak Güray ve Oğlum Emir Ege Güray'a

Teşekkür Ederim

KISALTMALAR

NIS: Sodyum-iyot simporter
TG: Tiroglobulin
TPO: Tiroid peroksidaz
MIT: Monoiodotirozin
DIT: Diiiodotirozin
T3: Triiyodotironin
T4: Tiroksin
TSH: Tiroid stimulan hormon
TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin
THR: Tiroid hormon reseptörü
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
TgAb: Tiroglobulin antikorları
TPOAb: Anti-tiroperekسيداز antikorları
AUS : Önemi Belirsiz Atipi
FLUS: Belirsiz Önemi Olan Foliküler Lezyon
FN: Foliküler Neoplazm
SFN: Foliküler Neoplazm Şüphesi
NLR: Nötrofil/lenfosit oranı
PLR: Platelet/Lenfosit Oranı
TKS: Tam kan sayımı
PDW: Trombosit Dağılım Genişliği
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı
MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği
fL: femtolitre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Tiroid Nodüllerinde etyolojik faktörler

Tablo 2 : Tiroid Nodülünde Malignite Potansiyeli Riskini Arttıran Özellikleri

Tablo 3 : Bethesda Sınıflaması

Tablo 4 : Tiroid Sitolojilerinin Malignite riski ve Klinik yaklaşım, Bethesda sınıflaması

Tablo 5 : Hasta verileri

Tablo 6 : Bening ve malign gruplarda yaş ve cinsiyet karşılaştırması

Tablo 7 : Bening ve malign gruplarda hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

RESİM LİSTESİ

Resim 1 : Tiroid Bezi Anatomisi

Resim 2 : Tiroid bezi Arter ve Ven dolaşımı

Resim 3 : Tiroid Hormon Sentezi Basamakları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Şekil 2 : NLR için Roc analizi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri, tiroid bezinde gelişen anormal hücre kümeleridir. Nodüller, tek bir nodül veya çok sayıda nodül (multinodüler guatr) şeklinde olabilir. Tiroid nodülleri oldukça yaygındır. Yetişkinlerde palpasyonla tiroid nodülleri %5-10 oranında tespit edilebilirken, ultrasonografik incelemelerde bu oran %50'lere kadar çıkabilir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Tiroid nodüllerinin nedenleri arasında iyot eksikliği, genetik faktörler, otoimmün hastalıklar ve radyasyon maruziyeti yer alır. İyot eksikliği, tiroid nodüllerinin gelişiminde önemli bir faktördür. Tiroid nodüllerinin teşhisi fizik muayene, ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve radyoaktif iyot tarama gibi yöntemlerle yapılır. Tiroid nodüllerine İİAB yapılması, nodülün yapısı, boyutu ve ultrason bulgularına göre belirlenir. İİAB, tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmek ve doğru tanı koymak amacıyla kullanılan minimal invaziv bir prosedürdür. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonrası Tiroid hücreleri sitolojik olarak Bethesda sınıflamasına göre sınıflandırılmaktadır. Bethesda sınıflaması, tiroid İİAB sonuçlarını standart bir şekilde raporlamak ve değerlendirmek için geliştirilmiş bir sistemdir. Bu sınıflama sistemi, tiroid nodüllerinin malignite riskini belirlemeye yardımcı olur ve klinik yönetim kararlarını yönlendirir. Bethesda sınıflaması, altı ana kategoriden oluşur ve her bir kategori, malignite riskini ve önerilen klinik yönetim stratejilerini içerir. Bethesda Kategori III, "Atipili Önemi Belirsiz" veya "Belirsiz Önemi Olan Foliküler Lezyon" (AUS/FLUS) olarak adlandırılır ve İİAB sonucunda elde edilen hücresel materyalin, belirgin atipik özellikler taşıdığı ancak kesin bir malignite tanısı koymak için yeterli olmadığı durumları ifade eder. Bu kategori, sitolojik olarak belirgin ancak maligniteyi net olarak gösteremeyen hücresel değişiklikler içerir. Sonucu Bethesda III gelen hastalara kılavuzlara göre moleküler test, tekrar biyopsi alınması veya lobektomi önerilmektedir. Bu lezyonların malign/benign ayrımı klinik açıdan hala zor olmaktadır.^{1,2}

Nötrofil/lenfosit oranı(NLR) çeşitli sistemik hastalıklarda, malignitelere , kronik hastalıklarda marker olarak kullanılan bir orandır.³ Son yapılan çalışmalarda ortalama trombosit hacmi(mean platelet volüme)(MPV) ve trombosit/lenfosit oranının (platelet/lymphocyte ratio)(PLR) inflamatuvar hastalıklarda önemli bir marker olduğunu gösterilmiştir.⁴ Tiroid kanseri erken ve ileri evrelerde, tiroid bezinde inflamasyon olduğu gösterilmiştir.^{5,6} Yeni yapılan bir meta-analizde Nötrofil/lenfosit oranının tiroid kanserlerinde prognozu belirlemede kullanışlı bir biyomarker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.³

Tiroglobulin, tiroid hücreleri tarafından üretilen bir protein olup, tiroid kanserinin ve diğer tiroid hastalıklarının tespiti ve izlenmesinde kullanılır. Tiroid nodüllerinde serum tiroglobulin düzeylerinin yüksekliği, tiroid kanseri varlığına işaret edebilir; ancak benign tiroid nodülleri de tiroglobulin üretebileceğinden, tek başına tiroglobulin düzeyleri malignite riskini belirlemek için yeterli değildir.Cerrahi müdahale sonrası, özellikle tiroid kanseri nedeniyle tiroid bezinin çıkarıldığı hastalarda, serum tiroglobulin seviyeleri hastalığın nüksünü izlemek için kullanılır. Cerrahiden sonra düşük veya tespit edilemeyen tiroglobulin seviyeleri beklenirken, yükselen seviyeler kalan tiroid dokusu veya nüks eden kanser varlığını gösterebilir. Ayrıca, radyoaktif iyot tedavisi gören hastalarda tedavi etkinliğini izlemek amacıyla tiroglobulin düzeyleri takip edilir ve tedavi sonrası bu seviyelerin düşmesi beklenir. Farklılaşmış tiroid kanseri olan hastalarda da tiroglobulin düzeyleri, hastalığın aktivitesini izlemek için kullanılabilir ve yükselen tiroglobulin düzeyleri kanserin yayılımını veya aktivitesini gösterebilir.Klinik uygulamalarda, serum tiroglobulin testi genellikle ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanılır. Ayrıca, tiroglobulin antikorları (TgAb) tiroglobulin test sonuçlarını etkileyebileceğinden, TgAb düzeylerinin de ölçülmesi gerekebilir. Özetle, serum tiroglobulin ölçümü, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcı bir araçtır, ancak tek başına tanısal kesinlik sağlamaz. Diğer klinik değerlendirmelerle birlikte kullanıldığında daha anlamlı ve güvenilir sonuçlar elde edilir.²⁶

Anti-tiroperoksidaz antikorları (TPOAb), tiroid hormonlarının sentezinde rol oynayan tiroid peroksidaz enzimine karşı gelişen antikorlardır. TPOAb, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının bir göstergesidir. TPOAb pozitif olan hastalarda da tiroid nodülleri sıklıkla görülür ve bu antikorların varlığı, nodüllerin otoimmün bir süreçle ilişkili olabileceğini gösterir. Bu nedenle, tiroid antikorlarının düzeyleri, tiroid nodüllerinin

değerlendirilmesinde ve otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında önemli ipuçları sağlar. Tiroid nodüllerinin malignite riskini belirlemek için tek başına yeterli olmasa da tiroid antikorlarının varlığı, tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavisinde önemli bir yer tutar.²⁸

Bu çalışmada, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu "önemi belirsiz atipi" gelen ve sonrasında tiroid operasyonu (lobektomi veya total tiroidektomi) geçiren hastaların preoperatif hematolojik parametrelerinin benign/malign ayrımı açısından prediktif bir değeri olup olmadığını değerlendirdik. Amaç, bu parametrelerin tiroid kanserinin erken tanısında ve tedavi planlamasında ne kadar yardımcı olabileceğini ortaya koymaktır. Bu kapsamda bakacağımız parametreler Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Ortalama trombosit hacmi(mean platelet volume)(MPV), Trombosit/lenfosit oranı(platelet/lenfosit ratio)(PLR), CRP , KCFT , renal fonksiyonlar , AntiTg ve AntiTPO dur. Maligniteyi öngörme yeteneklerini inceleyerek klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini araştıracağız.

2.GENEL BİLGİLER

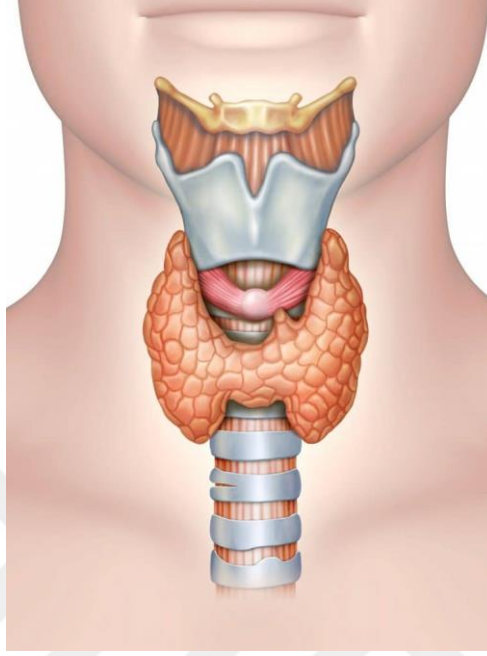
Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi; nöral krest ve primitif farinksten köken alır. Gestasyonel 3. haftada oluşmaya başlar. Gelişim, faringeal endoderminden başlar. Median tiroid tomurcuğu olarak bilinen yapının foregut endoderminden çıkıntı yapmasıyla başlar. Bu tomurcuk, faringeal taban ile bağlantılıdır. Endodermal bir kalınlaşma tiroglossal kanal adı verilen bir divertikül şeklinde gelişir. Inferior ve anteriora doğru tüp şeklinde büyüyen divertikül boyunda ikiye ayrılır. Bu dönemde, tomurcuk hızla proliferer olur ve tiroid bezinin primordiumu haline gelir. Dördüncü ve beşinci haftalarda, tiroid bezi aşağıya doğru göç eder. Dil kökünden, hyoid kemiğin önünden ve larinksin önünden geçer. Bu süreçte, tiroid bezinin iki lobu oluşur ve ortada bir isthmus ile birleşirler. Tiroid bezinin aşağıya doğru göçü sırasında, tiroid ve dil kökü arasında tiroglossal kanal olarak bilinen geçici bir kanal kalır. Genellikle yedinci haftada, tiroglossal kanal kaybolur. Ancak bazen bu kanal tamamen kapanmayabilir ve tiroglossal kistlere neden olabilir. Tiroid bezinin hücreleri, endodermal kökenlidir ve foliküller oluşturur. Bu foliküller, kolloid içerir ve tiroglobulin sentezler. Parafoliküler hücreler (C hücreleri) ise, nöral krest hücrelerinden köken alır ve kalsitonin hormonu üretirler. Fonksiyonel olarak tiroid bezi embriyonik gelişimin yaklaşık üçüncü ayında hormon üretmeye başlar. Bu, tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması için gerekli olan enzimatik mekanizmaların gelişmesiyle gerçekleşir.⁷⁻⁹

Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, boynun ön kısmında, trakeanın önünde yer alır ve yaklaşık olarak C5-T1 vertebra seviyeleri arasında bulunur. Sternumun hemen üstünde ve krikoid kartilajın altında konumlanmıştır. Tiroid bezi, iki lob (sağ ve sol lob) ve bunları birleştiren ince bir isthmusdan oluşur. Bazı insanlarda piramidal lob adı verilen ek bir lob bulunabilir; bu piramidal lob, genellikle isthmusdan yukarı doğru uzanır ve tiroglossal kanalın kalıntısı olarak kabul edilir. Tiroid bezi, binlerce küçük yuvarlak foliküllerden oluşur. Her folikül, tek katlı epitel hücreleri (foliküler hücreler) ile çevrilidir ve içleri kolloid ile doludur. Kolloid, tiroglobulin içerir ve tiroid hormonlarının (T3 ve T4) sentez yeri olarak işlev görür. Foliküllerin arasında yer alan parafoliküler hücreler (C hücreleri), kalsitonin hormonu üretir. Kalsitonin, kalsiyum

metabolizmasında rol oynar ve kalsiyum seviyelerini düşürmeye yardımcı olur. Tiroid bezi, bağ dokusu ve kılcal damarlarla zenginleştirilmiş bir stromaya sahiptir. Stromada ayrıca sinirler ve lenfatik damarlar bulunur.^{10,11} (Resim 1)

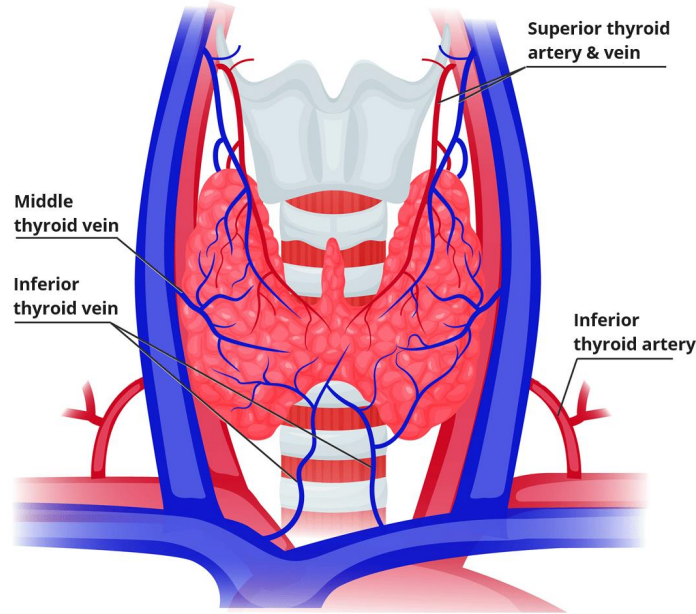


Resim 1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid Bezi Vasküler yapısı

Tiroid bezi, iki ana arter tarafından beslenir: superior tiroid arteri, karotis arterin eksternal dalından çıkar ve tiroid bezinin üst kısmını besler; inferior tiroid arteri ise subklavian arterin bir dalı olan tiroid servikal gövdesinden çıkar ve tiroid bezinin alt kısmını besler. Bazı bireylerde tiroid ima arter adı verilen ek bir arter de bulunabilir ve bu arter doğrudan aortadan çıkarak tiroid bezini besler. Venöz drenaj, superior tiroid ven, orta seviyede bulunan middle tiroid ven ve inferior tiroid ven tarafından sağlanır. Superior tiroid ven, superior tiroid arter ile birlikte seyahat eder ve internal juguler vene dökülür. Middle tiroid ven, genellikle internal juguler vene dökülürken, inferior tiroid ven, inferior tiroid arter ile birlikte seyahat eder ve brakisefalik vene dökülür. Tiroid bezinin sinirsel innervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanır. Superior laringeal sinir, ses tellerinin ve laringeal kasların bazılarını innerve ederken, reküren laringeal sinir, trakeanın iki yanında seyreder ve tiroid bezinin yakınından geçerek ses tellerine giden sinirlerin dallarını oluşturur. Reküren laringeal sinirlerin zedelenmesi, ses kısıklığı ve yutma güçlüğüne neden olabilir. Tiroid bezinin lenfatik drenajı, derin servikal ve

pretrakeal lenf düğümleri aracılığıyla gerçekleşir. Lenf düğümlerine olan drenaj, tiroid bezinin enfeksiyonlara ve tümör yayılımına karşı korunmasında önemlidir.¹² (Resim 2)



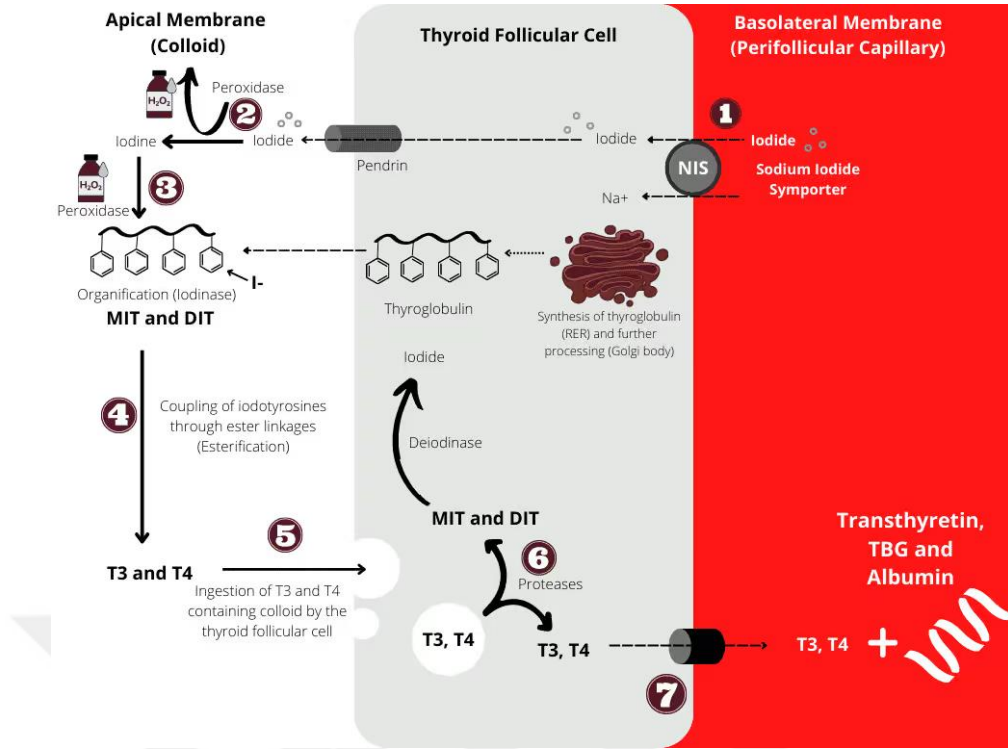
Resim 2. Tiroid bezi Arter ve Ven dolaşımı

Tiroid Bezi Metabolizması

Tiroid bezi, binlerce küçük yuvarlak foliküllerden oluşur. Her folikül, tek katlı epitel hücreleri (foliküler hücreler) ile çevrilidir ve içleri kolloid ile doludur. Kolloid, tiroglobulin içerir ve tiroid hormonlarının (T3 ve T4) sentez yeri olarak işlev görür. Foliküllerin arasında parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur ve kalsitonin hormonu üretir. Kalsitonin, kalsiyum metabolizmasında rol oynar ve kandaki kalsiyum seviyelerini düşürmeye yardımcı olur.

Tiroid bezi, başlıca iki önemli hormon üretir: Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4). T4, tiroid bezinde en bol miktarda üretilen hormondur ve daha uzun bir yarı ömre sahiptir, ancak biyolojik aktivitesi T3'e göre daha düşüktür. T4, karaciğer ve diğer dokularda dejodinasyon yoluyla T3'e dönüşebilir. T3, T4'ten daha az üretilir ancak biyolojik olarak daha aktiftir ve hücrel metabolizmanın düzenlenmesinde kilit rol oynar. Kalsitonin, parafoliküler hücreler tarafından üretilir ve kandaki kalsiyum seviyelerini düzenler. Kalsitonin, kemiklerde kalsiyum depolanmasını artırarak kandaki kalsiyum seviyelerini düşürür.

Tiroid hormonlarının sentez ve metabolizması, birçok aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Diyetle alınan iyot, gastrointestinal sistemden emilir ve kan dolaşımına geçer. Tiroid bezindeki foliküler hücreler, sodyum-iyot simporter (NIS) adı verilen bir taşıyıcı protein aracılığıyla iyodu aktif olarak alır. Bu süreç, tiroid bezinin bazal membranında gerçekleşir ve iyotun hücre içine taşınmasını sağlar. Foliküler hücrelerde tiroglobulin (TG) adı verilen büyük bir glikoprotein sentezlenir ve bu protein, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında sentezlenip ekzositoz yoluyla folikül lümenine salınır. Tiroglobulin folikül lümenine salındıktan sonra, tirozin amino asitlerinin iyodinasyonu gerçekleşir. Bu süreç, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından katalizlenir ve iyot, tiroglobulin molekülündeki tirozin kalıntılarına eklenir. Bu iyodinasyon sonucunda monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT molekülü birleşerek tiroksin (T4), bir MIT ve bir DIT molekülü birleşerek triiodotironin (T3) oluşturur. Bu reaksiyonlar da TPO tarafından katalizlenir ve tiroglobulin içinde gerçekleşir. Oluşan T3 ve T4, tiroglobulin molekülüne bağlı olarak folikül lümeninde depolanır. Tiroid stimülan hormon (TSH) tarafından uyarıldığında, foliküler hücreler tiroglobulini endositoz yoluyla geri alır. Endositoz sonucu oluşan veziküller, lizozomlarla birleşerek proteolitik enzimlerin tiroglobulini yıkmasına neden olur ve bu yıkım sonucunda serbest T3 ve T4 molekülleri oluşarak kana salınır. Serbest T3 ve T4 hormonları, kanda çoğunlukla tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır ve kanda sadece küçük bir kısmı serbest halde bulunur ve biyolojik olarak aktiftir. T4, karaciğer ve böbrek gibi periferik dokularda dejodinaz enzimleri tarafından T3'e dönüştürülür. T3, biyolojik olarak daha aktif olan formdur ve hücrel metabolizmanın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Dejodinazlar, iyot atomlarını T4'ten uzaklaştırarak bu dönüşümü gerçekleştirir. T3, hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine (THR) bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Bu süreç, metabolik hızın artışı, protein sentezi, glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik etkilerle sonuçlanır. T3, özellikle bazal metabolizma hızını artırarak enerji üretimini teşvik eder. Tiroid hormonlarının salınımı, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini tarafından negatif geri besleme mekanizmasıyla düzenlenir. Kandaki yüksek T3 ve T4 seviyeleri, hipotalamus ve hipofizde TRH ve TSH salınımını azaltır, bu da tiroid hormonlarının üretim ve salınımını azaltır. Böylece, hormon seviyeleri dengede tutulur. Tiroid hormonlarının düzgün çalışması, vücudun metabolik dengesini korumak ve enerji üretimini düzenlemek için kritik öneme sahiptir.¹³⁻¹⁵ (Resim 3)



Resim 3. Tiroid Hormon Sentezi Basamakları

Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, tiroid bezinde gelişen anormal hücre kümeleridir. Tiroid bezi, boyunun ön kısmında yer alan ve metabolizmayı düzenleyen hormonlar üreten kelebek şeklinde bir bezdir. Nodüller, tek bir nodül veya çok sayıda nodül (multinodüler guatr) şeklinde olabilir. Tiroid nodülleri oldukça yaygındır. Yetişkinlerde palpasyonla tiroid nodülleri %5-10 oranında tespit edilebilirken, ultrasonografik incelemelerde bu oran %50'lere kadar çıkabilir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Tiroid nodüllerinin nedenleri arasında iyot eksikliği, genetik faktörler, otoimmün hastalıklar ve radyasyon maruziyeti yer alır. İyot eksikliği, tiroid nodüllerinin gelişiminde önemli bir faktördür. Ailede tiroid nodülü veya tiroid kanseri öyküsü olan bireylerde nodül gelişme riski artar. Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar, tiroid bezinde inflamasyona ve nodül oluşumuna yol açabilir. Özellikle çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, tiroid

nodülü gelişme riskini artırır. Çoğu tiroid nodülü belirti vermez ve rutin muayeneler sırasında fark edilir. Ancak bazı durumlarda boyunda kitle, solunum ve yutma güçlüğü, ses kısıklığı ve hormon düzeylerinde değişiklikler gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Hormon üreten nodüller (toksik adenoma) hipertiroidizme neden olabilir. Tiroid nodüllerinin teşhisi fizik muayene, ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve radyoaktif iyot tarama gibi yöntemlerle yapılır. Küçük, iyi huylu ve belirti vermeyen nodüller düzenli takip edilirken, hormon dengesizliği olan hastalarda ilaç tedavisi uygulanabilir. Kanser şüphesi olan, büyük veya semptomatik nodüller cerrahi olarak çıkarılır. Hormon üreten nodüller için radyoaktif iyot tedavisi de kullanılabilir. ^{16,17}

Tablo 1. Tiroid Nodüllerinde etyolojik faktörler

- Benign nodüler guatr
- Basit veya hemorajik kistler
- Folliküler adenom
- Fokal tiroidit alanları
- Papiller karsinom
- Folliküler karsinom
- Hurthle hücreli karsinom
- Kötü diferansiye karsinom
- Medüller karsinom
- Anaplastik karsinom
- Primer tiroid lenfoması
- Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
- Metastatik tümörler

Klinik

Tıbbi öykü, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk ve en önemli adımdır. Hastanın ailesinde tiroid hastalıkları veya tiroid kanseri öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ailede tiroid nodülü, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı veya tiroid kanseri öyküsü, hastanın nodül gelişme riskini artırabilir. Hastanın kendi geçmiş tıbbi öyküsü de detaylı olarak değerlendirilmelidir; geçmişte tiroid hastalıkları, tiroid hormon dengesizlikleri, nodül öyküsü, guatr veya tiroidit gibi durumların varlığı önemlidir. Ayrıca, geçmişte baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi veya maruziyeti olup olmadığı sorgulanmalıdır, çünkü radyasyon, tiroid nodülü ve tiroid kanseri riskini artırabilir. Hastanın mevcut semptomları ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Boyunda kitle, yutma veya solunum güçlüğü, ses kısıklığı gibi yerel belirtiler ile hipertiroidi belirtileri (çarpıntı, kilo kaybı, terleme, sinirlilik) veya hipotiroidi belirtileri (yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı, cilt kuruluğu) değerlendirilmelidir. Bu semptomlar, nodülün fonksiyonel olup olmadığı hakkında ipucu verebilir. Ayrıca, hastanın diyetinde iyot alımı da önemlidir, zira iyot eksikliği nodül gelişimini tetikleyebilir. Hastanın yaşadığı bölgedeki iyot düzeyi ve diyetle iyot açısından zengin gıdaların tüketimi de değerlendirilmelidir.

Tiroid nodülleri, genellikle belirti vermez ve rutin muayeneler sırasında tesadüfen tespit edilir. Ancak bazı durumlarda belirgin semptomlar ortaya çıkabilir. Boynun ön kısmında elle hissedilebilen bir kitle en yaygın belirtidir. Bu kitle genellikle ağrısızdır ve büyüklüğüne göre fark edilebilir. Büyük nodüller, solunum yollarına veya yemek borusuna baskı yaparak solunum ve yutma güçlüğüne neden olabilir. Ses tellerine baskı yapan nodüller, ses kısıklığı veya ses değişikliklerine yol açabilir. Ayrıca, hormon üreten nodüller (toksik adenoma) hipertiroidizme neden olabilir, bu da çarpıntı, kilo kaybı, sinirlilik, terleme ve sıcaklık intoleransı gibi belirtilerle kendini gösterir. Hipotiroidizme neden olan nodüller ise yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı ve cilt kuruluğu gibi semptomlarla ilişkilidir. Bu bulgular, nodülün büyüklüğüne, yerine ve fonksiyonel durumuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, nodül varlığında detaylı bir değerlendirme ve uygun teşhis yöntemleri kullanılarak nodülün karakteri belirlenmelidir.

Fizik muayene, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar ve detaylı bir inceleme gerektirir. Muayene sırasında hasta, başını hafifçe öne eğip rahat bir pozisyonda otururken, hekim tiroid bezini her iki elinin parmak uçlarıyla dikkatlice palpe eder. Boynun ön kısmında yer alan tiroid bezinin palpasyonu sırasında, nodüllerin büyüklüğü, sayısı, sertliği, hareketliliği ve hassasiyeti değerlendirilir. Palpasyonla nodüllerin boyutu ve kıvamı (yumuşak, sert veya taş gibi) belirlenir. Nodüllerin sınırlarının belirginliği ve hareketliliği de (yutkunma sırasında yukarı-aşağı hareket edip etmediği) önemli ipuçları verir. Sert, düzensiz kenarlı ve sabit nodüller malignite açısından daha şüphelidir. Ayrıca, boyundaki lenf düğümlerinin palpasyonu da yapılır. Büyümüş lenf düğümleri, özellikle sert ve sabit olanlar, malignite açısından dikkatle incelenmelidir. Ses kısıklığı veya ses değişiklikleri de değerlendirilir, zira bu, nodülün rekürren laringeal sinire baskı yapabileceğini gösterebilir. Bu durumda, ses teli hareketliliği indirekt laringoskopi veya fleksibl fiberoptik laringoskopi ile değerlendirilir. Fizik muayene bulguları, nodülün doğası ve malignite riski hakkında önemli bilgiler sağlar ve sonraki tanısal adımların planlanmasına rehberlik eder.¹⁸⁻²⁰

Tablo 2. Tiroid Nodülünde Malignite Potansiyeli Riskini Arttıran Özellikler

Çocuklar
30 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük erişkinler
Erkek cinsiyet
Baş ve boyun bölgesine radyoterapi öyküsü
Ailede medüller tiroid karsinomu, multipl endokrin neoplazi tip 2 veya papiller tiroid karsinomu öyküsü
Nodülün hızlı büyümesi
Palpasyonla sert ve fikse nodül varlığı
Boyunda lenfadenopati varlığı
Kalıcı disfoni, disfaji veya dispne

Tiroid bezinin fizik muayenesi sırasında, tiroid boyutuna göre yapılan sınıflandırma, tiroid bezinin büyüklüğünü ve nodüllerin varlığını değerlendirmede önemli bir rol oynar. Bu sınıflandırma genellikle palpasyonla yapılan muayeneye dayanır ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen kriterlere göre yapılır.

WHO Tiroid Büyüklüğü Sınıflandırması²¹

Derece 0: Normal Tiroid

- Tiroid bezi, palpasyonla hissedilmez ve boyunda belirgin bir büyüme yoktur.
- Yutkunma sırasında tiroid bezi hareket etmez.

Derece 1: Palpable, Ancak Gözle Görülmeyen Guatr

- Derece 1a: Tiroid bezi, yutkunma sırasında yalnızca palpasyonla hissedilir ancak boyunda gözle görülür bir büyüme yoktur.
- Derece 1b: Tiroid bezi, palpasyonla belirgin bir şekilde hissedilir ve yutkunma sırasında gözle hafifçe görülür, ancak boyun konturunda belirgin bir değişiklik yoktur.

Derece 2: Gözle Görülür ve Palpe Edilir Guatr

- Tiroid bezi, palpasyonla kolayca hissedilir ve yutkunma sırasında belirgin bir şekilde gözle görülür.
- Boyun konturunda belirgin bir büyüme vardır ve tiroid bezi, normal duruşta bile fark edilebilir.

Derece 3: Büyük Guatr

- Tiroid bezi, büyük ve belirgin bir şekilde gözle görülür.
- Boyun konturunda ciddi bir büyüme vardır ve tiroid bezi, palpasyonla büyük ve düzensiz nodüller içerebilir.
- Bu büyüme, yutma veya solunum zorluğuna yol açabilir ve kozmetik olarak belirgin bir deformasyona neden olabilir.

Laboratuvar

Tiroid nodüllerinin laboratuvar bulguları, nodülün doğasını ve tiroid bezinin genel işlevini değerlendirmek için çeşitli testleri içerir. İlk olarak, tiroid fonksiyon testleri önemli bir yer tutar.

TSH, hipofiz bezinden salgılanan ve tiroid bezini T3 ve T4 hormonlarını üretmesi için uyaran bir hormondur. Serum TSH seviyeleri, tiroid bezinin işlevi hakkında önemli ipuçları verir ve tiroid nodüllerinin doğası hakkında bilgi sağlayabilir.

Düşük serum TSH seviyesi, tiroid nodüllerinin hiperfonksiyonel (sıcak) olduğunu gösterebilir. Hiperfonksiyonel nodüller, fazla tiroid hormonu üreterek hipertiroidizme yol açabilir. Bu tür nodüller genellikle benign (iyi huylu) olup, tiroid hormonları olan T3 ve T4 seviyelerinde artışa neden olabilir. TSH seviyelerinin düşüklüğü, vücudun geri bildirim mekanizmasıyla tiroid hormonlarının üretimini azaltmak için hipofiz bezinin daha az TSH salgılamasına neden olur. Yüksek serum TSH seviyesi, tiroid nodüllerinin hipofonksiyonel (soğuk) olduğunu veya tiroid bezinin genel olarak yeterince hormon üretmediğini gösterebilir. Hipofonksiyonel nodüller genellikle malign (kötü huylu) olma riski daha yüksek olan nodüllerdir. Yetersiz tiroid hormonu üretimi durumunda, hipofiz bezi daha fazla TSH salgılar ve tiroid bezini hormon üretimini artırması için uyarır. Yüksek TSH seviyeleri, tiroid bezinin işlevinde bir bozukluk olduğunu ve nodüllerin malignite potansiyelini artırabileceğini işaret eder. Normal serum TSH seviyeleri, tiroid bezinin işlevinin normal olduğunu gösterebilir. Ancak, bu durum nodüllerin benign veya malign olup olmadığını belirlemek için yeterli değildir. Normal TSH seviyelerine sahip bireylerde bile nodüller malign olabilir. Bu nedenle, diğer testler ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

Serum TSH seviyesi, tiroid nodüllerinin doğası hakkında önemli bilgiler sağlar ve nodüllerin malignite riskini değerlendirmede yardımcı olur. Düşük TSH seviyeleri genellikle benign, hiperfonksiyonel nodülleri gösterirken, yüksek TSH seviyeleri malignite riski daha yüksek olan hipofonksiyonel nodülleri işaret edebilir.^{22,23}

Serbest T4 ve Serbest T3 seviyeleri, tiroid hormonlarının dolaşımdaki aktif formlarını ölçerek tiroid bezinin hormon üretimini ve metabolik aktivitesini değerlendirmede kullanılır. T4, tiroid bezinin salgıladığı ana hormondur ve vücutta metabolik süreçleri düzenlerken, T3, T4'ün aktif formu olup, hücresele düzeyde daha belirgin etkiler gösterir.

T3 ve T4 değerleri, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve genel tiroid fonksiyonlarının izlenmesinde önemli rol oynar. Tiroid bezinin ürettiği bu hormonlar, vücudun metabolizmasını düzenler ve tiroid hastalıklarının tanısında kritik öneme sahiptir. Nodüllerin varlığı, tiroid hormon üretiminde değişikliklere neden olabilir. Örneğin, hiperfonksiyonel nodüller, genellikle yüksek T3 ve T4 seviyeleri ile ilişkilidir ve hipertiroidizme yol açabilir. Bu durumda, hasta kilo kaybı, çarpıntı, terleme ve sinirlilik gibi hipertiroidizm belirtileri gösterebilir. Öte yandan, tiroid nodüllerinin bazı durumlarda tiroid fonksiyonlarını etkilememesi ve T3 ile T4 seviyelerinin normal sınırlarda kalması mümkündür. Bu tür nodüller, eğer belirgin bir hormon değişikliği yaratmıyorsa, genellikle ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi diğer tanısal yöntemlerle değerlendirilir.

T3 ve T4 düzeylerinin değerlendirilmesi, tiroid nodüllerinin malignite riskini belirlemek için yeterli değildir. Bununla birlikte, bu hormonların seviyeleri, nodüllerin fonksiyonel durumunu anlamak ve genel tiroid sağlığını değerlendirmek için önemlidir. TSH düzeyleri de birlikte değerlendirilerek daha kapsamlı bir tiroid fonksiyon testi yapılır. T3 ve T4 değerleri, tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumunu ve genel tiroid sağlığını değerlendirmede kritik rol oynar. Ancak, nodüllerin malignite riskini belirlemek için diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanılması gereklidir. Bu hormon seviyelerinin doğru değerlendirilmesi, tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavisinde önemli bir adımdır.^{24,25}

Tiroglobulin, tiroid hücreleri tarafından üretilen bir protein olup, tiroid kanserinin ve diğer tiroid hastalıklarının tespiti ve izlenmesinde kullanılır. Tiroid nodüllerinde serum tiroglobulin düzeylerinin yüksekliği, tiroid kanseri varlığına işaret edebilir; ancak benign tiroid nodülleri de tiroglobulin üretebileceğinden, tek başına tiroglobulin düzeyleri malignite riskini belirlemek için yeterli değildir. Cerrahi müdahale sonrası, özellikle tiroid kanseri nedeniyle tiroid bezinin çıkarıldığı hastalarda, serum tiroglobulin seviyeleri hastalığın nüksünü izlemek için kullanılır. Cerrahiden sonra düşük veya tespit edilemeyen tiroglobulin seviyeleri beklenirken, yükselen seviyeler kalan tiroid dokusu veya nüks eden kanser varlığını gösterebilir. Ayrıca, radyoaktif iyot tedavisi gören hastalarda tedavi etkinliğini izlemek

amacıyla tiroglobulin düzeyleri takip edilir ve tedavi sonrası bu seviyelerin düşmesi beklenir. Farklılaşmış tiroid kanseri olan hastalarda da tiroglobulin düzeyleri, hastalığın aktivitesini izlemek için kullanılabilir ve yükselen tiroglobulin düzeyleri kanserin yayılımını veya aktivitesini gösterebilir. Klinik uygulamalarda, serum tiroglobulin testi genellikle ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanılır. Ayrıca, tiroglobulin antikorları (TgAb) tiroglobulin test sonuçlarını etkileyebileceğinden, TgAb düzeylerinin de ölçülmesi gerekebilir. Özetle, serum tiroglobulin ölçümü, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcı bir araçtır, ancak tek başına tanısal kesinlik sağlamaz. Diğer klinik değerlendirmelerle birlikte kullanıldığında daha anlamlı ve güvenilir sonuçlar elde edilir.²⁶

Tiroid antikorları, bağışıklık sisteminin tiroid hücrelerine veya tiroid proteinlerine karşı geliştirdiği antikorlardır ve otoimmün tiroid hastalıklarının göstergesi olabilir. Anti-tiroglobulin antikorları, tiroid hücreleri tarafından üretilen tiroglobulin proteinine karşı gelişen antikorlardır ve özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid nodülleri sıkça görülür ve TgAb seviyeleri yüksek olan bu hastalarda nodüllerin değerlendirilmesi ve takibi daha dikkatli yapılmalıdır.²⁷

Anti-tiroperoksidaz antikorları (TPOAb), tiroid hormonlarının sentezinde rol oynayan tiroid peroksidaz enzimine karşı gelişen antikorlardır. TPOAb, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının bir göstergesidir. TPOAb pozitif olan hastalarda da tiroid nodülleri sıklıkla görülür ve bu antikorların varlığı, nodüllerin otoimmün bir süreçle ilişkili olabileceğini gösterir. Bu nedenle, tiroid antikorlarının düzeyleri, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında önemli ipuçları sağlar. Tiroid nodüllerinin malignite riskini belirlemek için tek başına yeterli olmasa da tiroid antikorlarının varlığı, tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavisinde önemli bir yer tutar.²⁸

Ultrasonografi

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi , kritik bir öneme sahiptir. Ultrason, nodüllerin boyutunu, yapısını ve diğer önemli özelliklerini belirlemek için non-invaziv ve hassas bir görüntüleme yöntemidir. Nodüllerin malignite riskini belirlemek ve uygun tedavi stratejilerini planlamak amacıyla kullanılan ultrasonografi, çeşitli bulgular sunar. Nodüllerin boyutu ve şekli malignite riskini değerlendirmede önemli olup, 1 cm'den büyük nodüller daha dikkatle izlenir. Yuvarlak ve düzgün sınırlı nodüller genellikle benign iken, düzensiz sınırlı ve irregüler şekilli nodüller malignite riskini artırır. Nodül içeriği de önemli bir bulgudur. Tamamen katı olan solid nodüller, malignite riski açısından daha yüksek risk taşıırken, kistik nodüller genellikle benign olma eğilimindedir. Hem katı hem de kistik bileşenler içeren kompleks nodüller dikkatle değerlendirilmelidir. Nodüllerin ekostrüktürü ve ekogenitesi de dikkate alınır; hipoekoik nodüller, malignite riski daha yüksek olan nodüllerdir. Isoekoik veya hiperokoik nodüller ise genellikle benign kabul edilir. Mikrokalsifikasyonlar, küçük ve parlak nokta şeklinde olup, malignite riskini artırırken, makrokalsifikasyonlar genellikle benign nodüllerde görülür. Vaskülarite de ultrason bulguları arasında yer alır. İntranodüler vaskülarite, nodül içinde belirgin kan akışı olup malignite riskini artırırken, perinodüler vaskülarite nodül çevresinde kan akışı olarak görülür ve genellikle benign nodüllerde bulunur. Nodül kenarları ve halo da önemli bulgulardır; düzgün kenarlı nodüller genellikle benign kabul edilirken, düzensiz veya lobül kenarlı nodüller malignite riskini artırır. Nodül çevresinde ince, hipoekoik bir halka bulunması benign nodül işareti olabilir.^{29,30}

Ultrasonografi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Hem nodüllerin özelliklerini detaylı bir şekilde belirleyebilir hem de ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi ileri tetkiklerin yönlendirilmesine yardımcı olur. Non-invaziv olması, yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlaması ve tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirirken detaylı bilgi sunması nedeniyle, tiroid nodüllerinin yönetiminde vazgeçilmez bir araçtır.

Tiroid nodüllerinin ultrasonografi bulgularına göre sınıflandırılması, nodüllerin malignite riskini değerlendirmede önemli bir rol oynar. Bu sınıflandırma sistemlerinden biri,

yaygın olarak kullanılan TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System)'dir. TIRADS, nodülleri belirli kategorilere ayırarak, malignite riskine göre değerlendirme yapmayı sağlar.^{30,31}

TIRADS'a göre tiroid nodüllerinin sınıflaması

TIRADS 1 - Normal:

- Tiroid bezinde nodül yoktur. Görünüm tamamen normaldir.

TIRADS 2 - Benign (İyi Huylu):

- Malignite riski çok düşüktür (yaklaşık %0).
- İzole kistik nodüller, kolloid nodüller veya spongiform nodüller.
- İyi huylu bulgular: tamamen kistik, spongiform yapı, veya kolloid krateri.

TIRADS 3 - Düşük Şüpheli:

- Malignite riski düşüktür (yaklaşık %2-5).
- İzole hipoekoik nodüller veya izole solid nodüller.
- Nodül kenarları düzgün ve yuvarlak.

TIRADS 4 - Orta Şüpheli:

- Malignite riski orta düzeydedir (yaklaşık %5-15).
- Hipoekoik nodüller, lobule veya mikrolobule konturlar.
- Mikrokalsifikasyonlar olabilir, ancak belirgin özellikler genellikle hipoekoik olmasıdır.

TIRADS 5 - Yüksek Şüpheli:

- Malignite riski yüksektir (yaklaşık %20-90).
- Hipoekoik nodüller, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, ekstratiroidal uzantı (nodülün tiroid kapsülünü aşarak çevre dokulara yayılması), ve yüksek intranodüler vaskülarite.
- Multipl yüksek riskli özellikler taşır.

Elastosonografi

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde elastosonografi, nodüllerin sertliğini ve yapısal özelliklerini belirlemede önemli bir rol oynar. Elastosonografi, ultrasonografi ile kullanılan bir tekniktir ve nodülün malignite riskini değerlendirmede yardımcı olur. Bu yöntem, tiroid nodüllerinin elastikiyetini ölçerek, sert (genellikle malign) ve yumuşak (genellikle benign) nodüller arasında ayırım yapmayı sağlar. Elastosonografi, nodüllerin sertlik derecesini ölçerek malignite riskini değerlendirir. Sert nodüller, malign olma ihtimali yüksek olan nodüllerdir ve bu yöntem, özellikle ultrasonografi ile birlikte kullanıldığında daha güvenilir sonuçlar verir. Geleneksel ultrasonografi ile elde edilen yapısal bilgilere ek olarak, elastosonografi nodülün mekanik özelliklerini değerlendirir, bu da malignite riskini daha doğru bir şekilde belirlemeye yardımcı olur.³²

Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinde sıcak, soğuk ve ılık nodüller olmak üzere üç tip nodül gözlenir. Sıcak nodüller, radyoaktif izotopu çevreleyen tiroid dokusuna göre daha fazla tutar ve genellikle benign olup, hipertiroidizme yol açabilirler. Soğuk nodüller ise radyoaktif izotopu daha az tutar ve hem benign hem de malign olabilirler, bu nedenle malignite riski taşırlar ve ek değerlendirme gerektirirler. Ilık nodüller, radyoaktif izotopu normal tiroid dokusuyla benzer şekilde tutar ve genellikle benign kabul edilirler.

Tiroid sintigrafisi, hipertiroidizmin nedenini belirlemek, nodüllerin fonksiyonel durumunu değerlendirmek ve Graves hastalığı veya toksik multinodüler guatr gibi hastalıkların tanısında kullanılır. Bu yöntem, tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumu hakkında bilgi sağlayarak hipertiroidizmin nedenini belirlemede yardımcı olur. Ancak, radyoaktif madde kullanımı nedeniyle hamile ve emziren kadınlarda önerilmez ve yüksek dozda radyasyon maruziyeti olan hastalar için sınırlıdır. Sintigrafi, nodülün yapısal özellikleri hakkında bilgi vermez, bu nedenle ultrason ile birlikte kullanılması önerilir.³³

Manyetik Rezonans

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), genellikle ikinci basamak bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. MRG, tiroid bezinin ve

çevre yapılarının detaylı görüntülerini sağlamak için güçlü manyetik alanlar ve radyo dalgaları kullanır. Bu yöntem, tiroid nodüllerinin ve çevre dokuların ayrıntılı incelenmesinde önemli bilgiler sunar, ancak ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak nadiren kullanılır.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodülleri ve diğer çeşitli lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. İİAB 'nin kökenleri 1930'lara dayanır ve İsveçli patolog Martin Sjögren tarafından ilk kez kullanılmıştır. 1950'ler ve 1960'larda İsveç, Finlandiya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yöntem daha yaygın hale gelmiş ve teknikler rafine edilmiştir. 1970'lerden itibaren İİAB, dünya çapında tanınan ve kullanılan bir tanısal araç haline gelmiştir. Ultrasonografi rehberliği ile yapılan İİAB, doğruluğunu ve güvenilirliğini artırarak günümüzde standart bir prosedür olmuştur.³⁴

İİAB, minimal invaziv bir prosedür olup genellikle poliklinik ortamında gerçekleştirilir. Hasta uygun pozisyonda yatırılır, biyopsi yapılacak bölge antiseptik ile temizlenir ve steril örtülerle kaplanır. İnce bir iğne, biyopsi yapılacak nodüle yönlendirilir ve ultrasonografi rehberliği kullanılabilir. İğne nodül içine yerleştirilir ve negatif basınç oluşturmak için bir şırınga kullanılarak hücresel materyal aspirasyon yapılır. Alınan hücre örnekleri bir lam üzerine yayılır ve patolojik inceleme için laboratuvara gönderilir. İşlem sırasında birden fazla aspirasyon yapılabilir, böylece yeterli ve temsil edici bir örnekleme sağlanır. İğne giriş yeri hafif bir baskı ile kapatılır ve steril bir bandaj ile örtülür. Hasta kısa bir süre gözlem altında tutulur ve işlemden sonra normal aktivitelerine dönebilir.³⁵

İİAB 'nin avantajları arasında minimal invaziv olması, genellikle lokal anestezi gerektirmemesi, hızlı ve güvenilir bir tanısal yöntem olması ve poliklinik ortamında gerçekleştirilebilmesi yer alır. Ancak, yeterli hücresel materyal elde edilememesi durumunda tekrarlayan biyopsi gerekebilir ve nadir durumlarda yetersiz örnekleme nedeniyle yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Sonuç olarak, İİAB, tiroid nodüllerinin ve diğer çeşitli lezyonların tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Tarihsel gelişimi boyunca önemli ilerlemeler kaydedilmiş olup, günümüzde ultrasonografi rehberliği ile daha da hassas ve güvenilir bir şekilde uygulanmaktadır.

Ultrason sonucunda belirli kriterlere göre malignite riski taşıyan nodüller tespit edilirse, ince iğne aspirasyon biyopsisi planlanır. İİAB, nodülün benign veya malign olup olmadığını belirlemek için yapılan minimal invaziv bir işlemdir. Malignite riski taşıyan ultrason bulguları arasında, 1 cm veya daha büyük nodüller, hipoekoik (çevre tiroid dokusundan daha koyu görünen) nodüller, tamamen katı veya katı ve kistik bileşenler içeren nodüller bulunur. Ayrıca, mikrokalsifikasyonlar (küçük, parlak nokta şeklinde kalsifikasyonlar) ve düzensiz veya lobil kenarlar gibi özellikler de malignite riskini artırır. Nodül içinde belirgin kan akışı (intranodüler vaskülarite) varlığı, malignite riskini işaret eden önemli bir ultrason bulgusudur. Nodülün boyutunda hızlı artış göstermesi de İİAB planlanması için dikkate alınır. Tiroid kanseri aile öyküsü veya boyun radyasyon maruziyeti öyküsü olan hastalar da yüksek risk grubunda değerlendirilir. İİAB, bu ultrason bulguları doğrultusunda malignite riskini değerlendirmek ve tiroid nodüllerinin kesin tanısını koymak amacıyla yapılır. Bu prosedür, nodüllerin malignite potansiyelini belirlemede ve uygun tedavi planını oluşturmakta kritik bir rol oynar. ³⁵

Tablo 3.Bethesda Sınıflaması

Kategori I-Tanısal olmayan materyal (TOM)
-Sadece kist sıvısı -Asellüler örnek -Değerlendirmeye engel olan hücreleri örten kan -Değerlendirmeye engel olan diğer nedenler
Kategori II-Benign
-Benign folliküler nodül (adenomatoid nodül, koloidal nodül) -Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) -Granulomatöz tiroidit
Kategori III-Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBA/ÖBFL)
Kategori IV-Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi (FN/FNŞ)
Kategori V-Malignite Şüphesi (MŞ)
-Tiroid papiller karsinomu şüphesi -Medüller karsinom şüphesi -Metastatik karsinom şüphesi -Diğerleri
Kategori VI- Malign
-Tiroid papiller karsinomu -Az differansiye karsinom -Medüller tiroid karsinom -Anaplastik karsinom -Metastatik karsinom -Skumöz hücreli karsinom -Lenfoma

İİAB sonrasında tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan Bethesda Sistemi, sitolojik sonuçları standardize eden ve malignite riskini belirlemeye yardımcı olan bir sınıflandırma sistemidir. Bethesda Sistemi, tiroid sitopatolojisi raporlarının net ve anlaşılır olmasını sağlar ve tedavi kararlarını yönlendirmede önemli bir rol oynar. ³⁶

Tablo 4. Tiroid Sitolojilerinin Malignite riski ve Klinik yaklaşım, Bethesda sınıflaması ³⁶

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
1.Yetersiz materyal	<1-4	TİİAB tekrarı/US eşliğinde
2.Benign	<1	İzlem
3.Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
4.Foliküler, Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	20-30	Lobektomi
5.Malignite açısından şüpheli	60-75	Lobektomi veya Total Tiroidektomi
6.Malign	97-99	Lobektomi veya Total Tiroidektomi

Bethesda Kategori I : İİAB sonucunda yeterli hücre materyal elde edilememesi veya alınan örneğin tanı koymak için uygun olmaması durumunu ifade eder. Bu kategori, tiroid nodülünden alınan örneğin tanısal değeri olmayan veya eksik materyal içerdiği anlamına gelir. Örneğin, hücre materyalinin yetersiz olduğu, dominant kan varlığı nedeniyle hücrelerin değerlendirilemediği veya sadece kolloid veya sıvı içeren örneklerin bulunması bu kategoriye girer. Malignite riski %1-4 olan bu durumda, nodülün malignite ihtimali düşük olmasına rağmen kesin bir tanı konulamadığı için tekrar değerlendirme gerekebilir. Bu nedenle, genellikle tekrarlanan İİAB önerilir ve bu biyopsi sırasında ultrason rehberliği kullanılarak doğru nodülden ve yeterli miktarda materyal alınması sağlanabilir. İlk biyopsi yetersiz sonuç verdiğinde, nodülün kistik yapısı veya yoğun fibrozis gibi nedenler rol oynayabilir.

Bethesda Kategori II, elde edilen hücre materyalinin benign olduğunu gösterir. Bu kategori, nodülün malignite riskinin çok düşük olduğunu, %0-3 arasında olduğunu belirtir. Benign sonuçlar genellikle kolloid nodüller, lenfositik (Hashimoto) tiroidit ve granülomatöz tiroidit gibi iyi huylu tiroid lezyonlarını içerir. Bu kategorideki nodüller, ultrason rehberliğinde yapılan biyopsi sırasında belirgin bir malignite belirtisi göstermeyen hücre yapıları ile karakterizedir. Kategori II sonuçları alan hastalar için genellikle cerrahi müdahale gerekmez; bunun yerine, klinik ve ultrasonografik izlem önerilir. Bu izlem, nodülün boyutunda veya özelliklerinde bir değişiklik olup olmadığını kontrol etmek için periyodik değerlendirmeleri içerir. Eğer nodül stabil kalırsa, hasta düzenli takiplerle izlenmeye devam edilir. Bu yaklaşım, hastaların gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınmasını ve nodüllerinin güvenli bir şekilde izlenmesini sağlar.

Bethesda Kategori III, "Önemi Belirsiz Atipi" veya "Belirsiz Önemi Olan Foliküler Lezyon" (AUS/FLUS) olarak adlandırılır. Bu kategori, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda elde edilen hücre materyalinin, belirgin atipik özellikler taşıdığı ancak malignite tanısı koymak için yeterli olmadığı durumları ifade eder. Bu kategorideki örnekler, belirgin ancak maligniteyi net olarak gösteremeyen hücre değişiklikleri içerir. Örnekler arasında atipik nükleer özellikler veya şüpheli hücre değişiklikleri bulunabilir. Malignite riski bu kategoride %5-15 arasında değişir. Bu belirsizlik, Kategori III'ün yönetimini zorlaştırabilir ve genellikle tekrarlanan İİAB, moleküler testler veya sıkı klinik izlem gerektirir. Tekrarlanan biyopsi, daha yeterli ve tanısal materyal sağlamak için yapılır ve malignite riskini daha net bir şekilde değerlendirmeye yardımcı olabilir. Moleküler testler, genetik ve biyokimyasal analizler kullanarak nodülün malignite potansiyelini değerlendirebilir ve daha kesin bir tanı koyulmasını

sağlayabilir. Klinik izlem, nodülün büyümesi veya özelliklerinde değişiklik olup olmadığını düzenli aralıklarla kontrol etmeyi içerir.

Bethesda Kategori 4, "Foliküler Neoplazm" veya "Foliküler Neoplazm Şüphesi" (FN/SFN) olarak adlandırılır. Bu kategori, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda elde edilen hücresel materyalin, foliküler hücre proliferasyonu gösterdiği ve malignite olasılığını düşündürdüğü durumları ifade eder. Kategori 4'te, foliküler yapıların belirgin şekilde artmış olduğu, mikrofoliküller veya trabeküler yapılar içeren hücresel materyal bulunur. Malignite riski Kategori 4'te %15-30 arasında değişir. Bu, nodülün malign olma olasılığının önemli ölçüde mevcut olduğunu gösterir ve genellikle daha ileri değerlendirme ve tedavi gerektirir. Bu kategorideki nodüller, cerrahi eksizyonla daha fazla incelenmelidir. Genellikle lobektomi yapılır ve nodülün histopatolojik analizi ile kesin tanı konur. Bu cerrahi prosedür, nodülün iyi huylu veya kötü huylu olup olmadığını belirlemeye yardımcı olur. Kategori 4 sonuçları, foliküler adenom (benign) veya foliküler tiroid karsinomu (malign) gibi tanıları içerebilir. Bu ayırım, genellikle hücresel yapıların kapsül invazyonu veya damar invazyonu gibi histopatolojik özelliklerine dayanır. Kapsül veya damar invazyonu varlığı, maligniteyi doğrular. Bethesda Kategori 4, foliküler neoplazm şüphesi taşıyan nodüller için cerrahi müdahale ve histopatolojik doğrulamanın önemini vurgulayan kritik bir kategoridir.

Bethesda Kategori 5, "Malignite Şüphesi" olarak adlandırılır ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda elde edilen hücresel materyalin malignite lehine önemli özellikler gösterdiği, ancak kesin bir malignite tanısı koymak için yeterli olmadığı durumları ifade eder. Bu kategorideki örnekler, maligniteye işaret eden belirgin hücresel anormallikler içerir, ancak tanıyı kesinleştirmek için daha ileri inceleme gerektirir. Malignite riski, Kategori 5'te %60-75 arasında değişir, bu da nodülün malign olma olasılığının yüksek olduğunu gösterir ve genellikle daha agresif bir değerlendirme ve tedavi yaklaşımı gerektirir. Örnekler arasında papiller tiroid karsinomu şüphesi taşıyan nükleer özellikler (örneğin, nükleer grooving, psammoma cisimcikleri) ve diğer malignite işaretleri olan hücresel pleomorfizm, yüksek nükleer-sitoplazmik oran ve mitotik aktivite bulunur. Bu durumda cerrahi eksizyon önerilir; bu, lobektomi veya total tiroidektomi şeklinde olabilir. Cerrahi olarak çıkarılan dokunun histopatolojik analizi, nodülün malign olup olmadığını kesinleştirir.

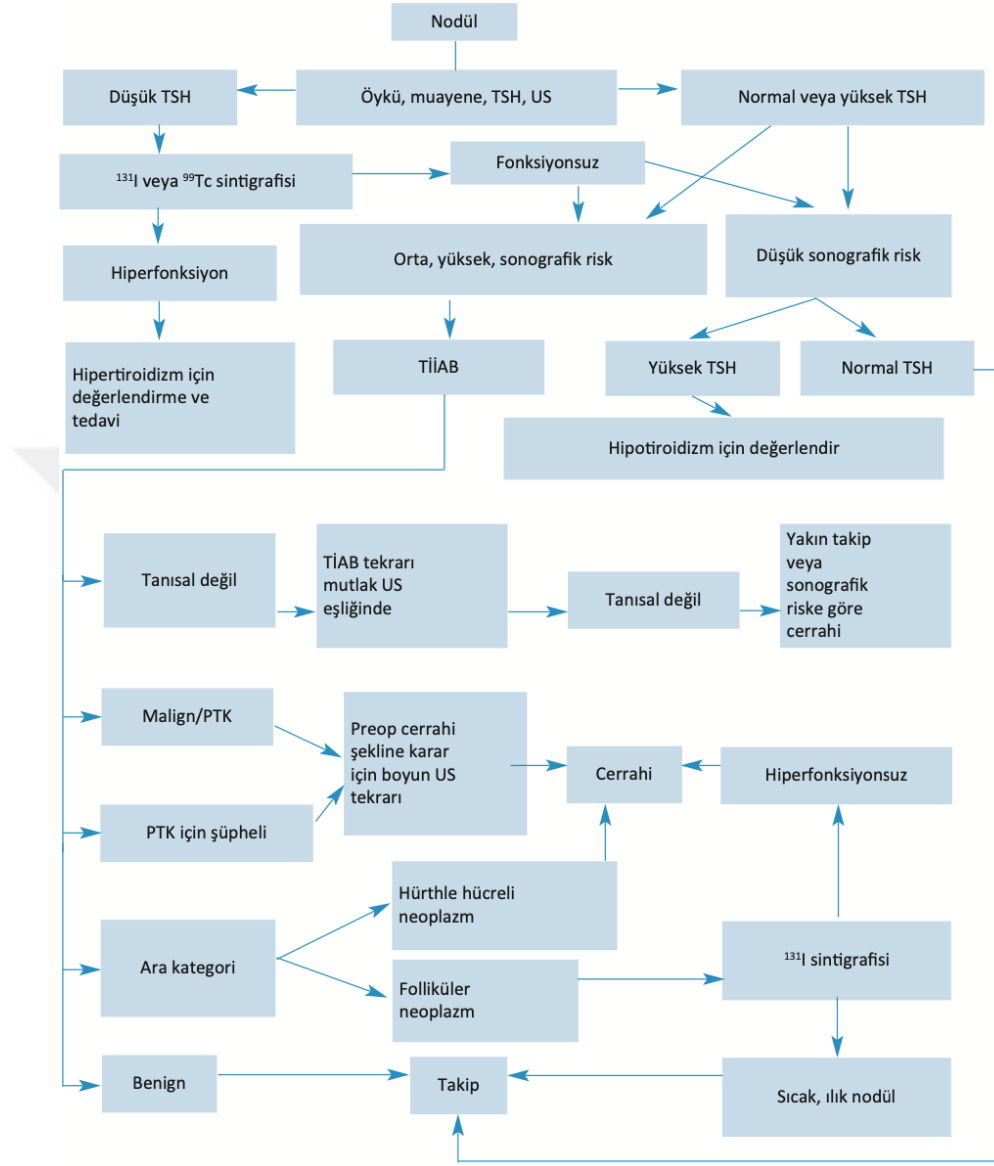
Bethesda Kategori 6, "Malign" olarak adlandırılır ve biyopsi sonucunda elde edilen hücresel materyalin, malign özellikler taşıdığı ve kesin bir malignite tanısı koymak için yeterli olduğu durumları ifade eder. Bu kategori, tiroid nodülünün kanser olduğunu kesin bir şekilde

belirtir. Bu kategoriye dahil edilen maligniteler arasında papiller tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu, metastatik karsinom ve tiroid lenfoması gibi farklı tiroid kanseri türleri bulunur. Papiller tiroid karsinomu, bu kategoride en sık karşılaşılan kanser türüdür ve karakteristik nükleer özellikler ile tanımlanır. Malignite riski Kategori 6'da %97-99 gibi çok yüksek bir orana sahiptir, bu da nodülün kanser olma olasılığının neredeyse kesin olduğunu gösterir ve hızlı ve etkin bir tedavi planı gerektirir. Kategori 6 tanısı konulan hastalar için genellikle total tiroidektomi veya lobektomi önerilir. Cerrahi olarak çıkarılan dokunun histopatolojik analizi, kanser türünü ve yayılımını daha ayrıntılı olarak belirler. Cerrahi müdahale sonrası, hastanın durumuna göre radyoaktif iyot tedavisi, dış ışın radyoterapisi veya sistemik tedaviler (kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler) uygulanabilir.

Takip

Tiroid nodüllerinde malignite şüphesi ultrasonografi ile tespit edilir ve bu şüphe ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulanır. Benign sitolojisi olan hastalarda atlanmış maligniteleri tespit etmek için "sonografik patern", "nodül boyut artışından" daha kritiktir. Bu nedenle risk değerlendirmesi esas olarak US bulgularına dayanmalıdır. Benign nodüllerin zaman içinde büyüyeceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Doğal seyir çalışmalarına göre, nodüllerin beş yıllık takibinde üçte birinin boyutunun sabit kaldığı, üçte birinin küçüldüğü ve üçte birinin büyüdüğü gözlemlenmiştir. Nodül büyümesi, en az iki boyutta ve en az 2 mm'lik bir artış veya hacimde %50'den fazla büyüme olarak tanımlanmalıdır. İİAB sonucunda benign olan hastalarda ultrasonografi 6-12 ay sonra tekrarlanmalıdır. Eğer nodülde belirgin bir boyut artışı varsa veya sonografik risk kategorisi değişmişse, İİAB tekrarlanmalıdır. Hastaların takip süreleri ve takibin sonlandırılma kriterleri literatürde net olarak tanımlanmamıştır. Başlangıç biyopsisi benign olan nodüller için önerilen takip algoritması ise, ilk değerlendirmede nodülün boyutu, yapısı ve sonografik özellikleri dikkate alınarak biyopsi yapılması, ardından 6-12 ay sonra ultrasonografinin tekrarlanması ve nodülün boyutu veya yapısında anlamlı bir değişiklik gözlemlenirse yeniden biyopsi yapılmasını içerir. Bu takip algoritması, hastaların düzenli olarak izlenmesini ve gerekirse müdahale edilmesini sağlayarak malignite riskini minimize etmeye yardımcı olur.³⁷ (Şekil 1)

Şekil 1. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım



Lökosit sayımı ve lökosit formülü

Bağıışıklık sisteminin durumu ve çeşitli enfeksiyonlar, inflamasyonlar ve hematolojik bozukluklar hakkında bilgi sağlayan önemli laboratuvar testleridir. Lökosit (beyaz kan hücresi) sayımı, bir mikrolitre kandaki toplam lökosit sayısını belirler ve genellikle tam kan sayımı testinin bir parçası olarak yapılır. Normal lökosit sayısı yetişkinlerde 4,000 ila 11,000 hücre/mikrolitre arasında değişir. Lökosit sayısının normalin üzerinde olması lökositoz olarak adlandırılır ve genellikle enfeksiyonlar, inflamasyon, stres, lösemi veya diğer maligniteler gibi durumlarla ilişkilidir. Lökosit sayısının normalin altında olması ise lökopeni olarak adlandırılır ve genellikle kemik iliği bozuklukları, otoimmün hastalıklar, bazı enfeksiyonlar veya kemoterapi gibi tedaviler sonucu ortaya çıkabilir.

Lökosit formülü, farklı türdeki beyaz kan hücrelerinin yüzdesel dağılımını ve sayısını belirler. Ana beyaz kan hücresi türleri nötrofiller, lenfositler, monositler, eozinofiller ve bazofillerdir. Nötrofiller, toplam lökositlerin %50-70'ini oluşturur ve bakteriyel enfeksiyonlarla savaşır. Lenfositler, toplam lökositlerin %20-40'ını oluşturur ve viral enfeksiyonlarla mücadelede rol oynar. Monositler, toplam lökositlerin %2-8'ini oluşturur ve patojenleri fagosite eden makrofajlara dönüşür. Eozinofiller, toplam lökositlerin %1-4'ünü oluşturur ve parazitik enfeksiyonlarla savaşır, alerjik reaksiyonlarda rol oynar. Bazofiller ise toplam lökositlerin %0.5-1'ini oluşturur ve alerjik reaksiyonlar ile inflamatuvar yanıtın modülasyonunda görev alır.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR):

İmmün sistem, kanda bulunana lökosit olarak bilinen hücrelerin sayesinde metabolizmayı çeşitli hastalıklara karşı korumaktadır. Beyaz küre olarak da bilinen lökositler, granülosit ve lenfosit olarak iki farklı tipten oluşmaktadırlar. Granülosit olarak tanımlanan grubun en önemli ve kanda en sık görülen alt tipi nötrofillerdir. Periferik kanda bulunan nötrofillerin sayısı sistemik bir enfeksiyon veya enflamasyon oluştuğunda cevap olarak yükselir.³⁸ Lenfositler ise immün sistemin edinilmiş bağışıklık kısmında rol almaktadır. İnflamatuvar yanıt olarak kandaki lenfositlerin sayısında azalma izlenebilmektedir. NLR; kan testlerinde bulunan iki farklı beyaz kan hücresi türünün, nötrofiller ve lenfositlerin oranını ifade eder ve vücuttaki inflamatuvar durumları ve bağışıklık yanıtını değerlendirmek için kullanılan bir biyomarkerdir.³⁹ NLR, tam kan sayımı testi sonucunda elde edilen nötrofil sayısının lenfosit

sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Yüksek NLR, genellikle bakteriyel enfeksiyonlar, akut inflamatuvar durumlar ve bazı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. NLR, çeşitli kanser türlerinin prognozunda önemli bir biyomarker olarak kullanılır ve yüksek NLR, kötü prognoz ve düşük hayatta kalma oranları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, kalp krizi, inme ve diğer kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinden biri olarak kabul edilen yüksek NLR, kronik inflamasyon ve bağışıklık yanıtının kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynadığını gösterir. Otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde de NLR kullanılabilir ve yüksek NLR, bu hastalıklarda aktif inflamasyonun bir göstergesi olabilir. NLR, basit ve maliyeti düşük bir test olup, birçok klinik durumda kullanışlıdır. Ancak, NLR'nin tek başına kullanımı yeterli olmayabilir ve diğer klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi sürecinde NLR'nin izlenmesi, inflamatuvar durumların ve hastalık aktivitesinin takibinde yardımcı olabilir. Sonuç olarak, nötrofil/lenfosit oranı, çeşitli hastalıkların tanı ve prognozunda değerli bir biyomarker olup, inflamasyon ve bağışıklık yanıtını yansıtan önemli bir göstergedir. Bu oran, hastalıkların yönetiminde ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde klinik olarak anlamlı bilgiler sağlar.⁴⁰

Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

Platelet/lenfosit oranı (PLR), kan testlerinde ölçülen platelet (trombosit) sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen bir değerdir ve inflamasyon ile immün yanıtı değerlendirmek için kullanılan önemli bir biyomarkerdir.⁴¹ PLR, çeşitli hastalıkların tanı, prognoz ve izleminde yardımcı olabilir. Plateletler, kanın pıhtılaşmasında ve damar hasarlarının onarılmasında kritik rol oynar. Endotelde inflamasyonun olduğu alanda granüllerinden kemokin ve sitokinleri salgırlar. Bu sayede periferik kanda bulunan lökositler inflamasyon bölgesine gelirler. Kronik inflamatuvar hallerde kanda artan trombosit sayısı bu mekanizma ile açıklanabilir. İnflamatuvar süreçlerde ve bağışıklık yanıtında da görev alırlar.⁴² Yüksek platelet sayıları genellikle inflamasyon veya enfeksiyon göstergesi olabilir. Lenfositler ise bağışıklık sisteminin temel hücreleridir ve enfeksiyonlarla mücadelede, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde ve tümör hücrelerinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Lenfosit sayıları viral enfeksiyonlar, kronik inflamasyon ve immünolojik hastalıklarda değişebilir. PLR, tam kan sayımı (TKS) testi sonucunda elde edilen platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Tam kan sayımı testinde platelet sayısı 300,000 hücre/mikrolitre ve lenfosit sayısı 2,000 hücre/mikrolitre ise, PLR şu şekilde hesaplanır: $300,000 / 2,000 = 150$. PLR, çeşitli klinik durumların değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir ve yüksek PLR, bazı kanser türlerinin

kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda da PLR'nin prognostik değeri olduğu bilinmektedir. PLR, inflamasyon ve bağışıklık yanıtını yansıtan değerli bir biyomarker olup, hastalıkların yönetiminde ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde klinik olarak anlamlı bilgiler sağlar.

Trombosit sayımı ve trombosit indeksleri

Trombosit sayımı ve trombosit indeksleri, kanın pıhtılaşma yeteneğini değerlendirmek ve çeşitli hematolojik bozuklukları tanımlamak için kullanılan önemli laboratuvar ölçümleridir. Trombosit sayımı, kan mililitresi başına düşen trombosit (platelet) sayısını belirler ve normalde 150,000 ila 450,000 hücre/mikrolitre aralığında olmalıdır. Trombosit sayısının düşük olması trombositopeni olarak adlandırılır ve kanama riskini artırabilir; bu durum, kemik iliği bozuklukları, otoimmün hastalıklar veya bazı ilaçlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Trombosit sayısının yüksek olması ise trombositoz olarak adlandırılır ve kanın pıhtılaşma riskini artırabilir; bu durum, kronik inflamatuvar hastalıklar, miyeloproliferatif bozukluklar veya demir eksikliği anemisi gibi durumlarla ilişkili olabilir. Trombosit indeksleri arasında Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) yer alır.⁴³ MPV, trombositlerin ortalama hacmini ölçer ve genellikle 7.5-11.5 femtolitre (fL) arasında olmalıdır; MPV yüksekliği genç ve büyük trombositlerin varlığını, MPV düşüklüğü ise küçük ve olgun trombositlerin varlığını gösterebilir. PDW, trombositlerin boyutundaki değişkenliği ölçer ve genellikle %10-18 arasında olmalıdır; yüksek PDW, trombositlerin boyutunda büyük farklılıklar olduğunu gösterir ve kemik iliği bozuklukları veya inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilir.,

Eritrosit indeksleri

Eritrositlerin boyutunu, şeklini ve hemoglobin içeriğini değerlendiren laboratuvar ölçümleridir ve tam kan sayımı testi ile elde edilir. Bu indeksler, anemi gibi çeşitli kan hastalıklarının tanısında ve izlenmesinde önemli rol oynar. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), ortalama bir eritrositin hacmini ölçer ve genellikle 80-100 femtolitre (fL) arasında olmalıdır. MCV, mikrositik anemi (MCV < 80 fL), normositik anemi (MCV 80-100 fL) ve makrositik anemi (MCV > 100 fL) gibi anemi türlerinin sınıflandırılmasında kullanılır. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı (MCH), bir eritrositin ortalama hemoglobin içeriğini ölçer ve genellikle 27-31 pikogram (pg) arasında olmalıdır. MCH, hipokromik eritrositler (MCH < 27 pg),

normokromik eritrositler (MCH 27-31 pg) ve hiperokromik eritrositler (MCH > 31 pg) gibi durumların değerlendirilmesinde önemlidir. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), eritrositlerin içindeki hemoglobin konsantrasyonunu ölçer ve genellikle 32-36 gram/dekalitre (g/dL) arasında olmalıdır. MCHC, hipokromik anemiler (MCHC < 32 g/dL) ve normokromik anemiler (MCHC 32-36 g/dL) gibi durumların belirlenmesinde kullanılır. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), eritrositlerin boyutundaki değişkenliği ölçer ve genellikle %11.5-14.5 arasında olmalıdır. RDW, anizositoz gibi durumların değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir.



3.GEREKÇE VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları kliniğinde 2018-2023 tarihleri arasında ince iğne aspirasyon yapılan hastalar retrospektif olarak belirlendi. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi yapılan ve Kocaeli Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalında patoloji sonuçları değerlendirilip “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” olarak raporlanan hastalardan lobektomi veya total tiroidektomi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Gebelik ve emzirme dönemi dışında, akut enfeksiyon geçirmeyen ve tiroid cerrahisi olmamış, 18 yaş üzeri kadın ve erkek hastalar seçildi.

2018- 2023 yılları arasında yapılan İnce İğne Aspirasyon Biyopsi sonuçları değerlendirildi. Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olarak rapor edilen ve sonrasında lobektomi/tiroidektomi olan 210 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bu çalışmada Helsinki Bildirgesinin ilkeleri doğrultusunda hareket edildi ve Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik kurulundan GOKAEK-2024/01.21 onay numarı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan sonuçları incelendi ve pre-operatif olarak bakılan kan sonuçlarından:

-Nötrofil/lenfosit oranı(NLR)

-Platelet/lymphocyte ratio(PLR)

-Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volüme) (MPV)

-AntiTg ve AntiTPO

-KCFT, renal fonksiyon parametreleri

-CRP değerleri elde edildi.

Elde edilen verilerin; biyopsi sonucu ile korelasyonu araştırılmak üzere istatistiksel analizi yapıldı.

Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya, 18-80 yaş arası ve gebe olmayan yetişkinler dahil edilmiştir. Akut enfeksiyon, tiroid cerrahisi geçiren hastalara araştırmaya dahil edilmedi. Tiroid nodülü nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve biyopsi sonuçları Bethesda sistemi kullanılarak "Atipili Önemi Belirsiz" veya "Belirsiz Önemi Olan Foliküler Lezyon" olarak sınıflandırılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza, merkezimizde 1 Ocak 2018-1 Ocak 2023 tarihleri arasında tiroid ince aspirasyon biyopsisi yapılmış olan hastalardan, sitolojisi ÖBA/ÖBFL' lu toplam 210 hasta alındı. Bu hastalardan 151 (%71.9)'i kadın, 59(%28.1)'u erkekti. Çalışma grubunda yaş ortalaması 52,4±9 yıl olarak bulundu. Bu hastalardan 137(%65.2)'si benign, 73(%34.7)'ü maligndi. (Tablo-5)

Tablo-5 Hasta verileri

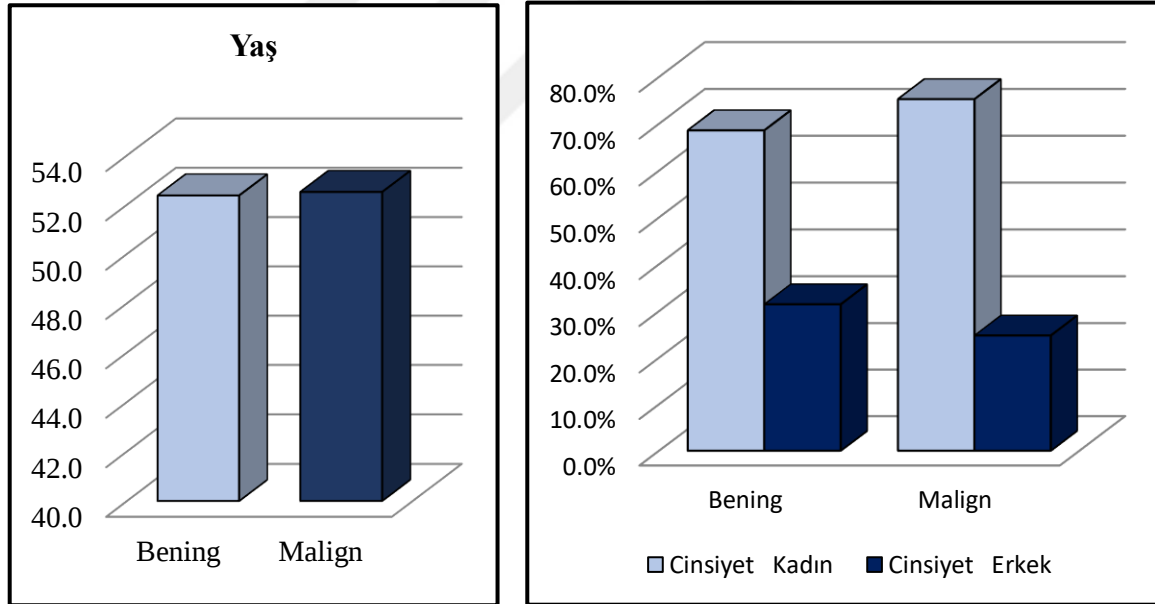
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş	36.0 - 71.0	52.0	52.4 ± 9.0	
Cinsiyet	Kadın		151	71.9%
	Erkek		59	28.1%
AST	8.0 - 51.0	17.0	18.2 ± 7.0	
ALT	4 - 47.0	16.0	17.3 ± 8.7	
Kreatinin	0.3 - 193.0	0.8	28.6 ± 45.8	
GFR	0.4 - 186.0	82.0	67.1 ± 48.2	
MPV	7.1 - 12.3	10.0	10.0 ± 1.0	
NLR	0.1 - 5.4	1.9	2.0 ± 0.8	
PLR	24.5 - 395.3	116.2	123.5 ± 51.6	
Lenfosit	1010.0 - 14060.0	2315.0	2474.1 ± 1133.5	
Nötrofil	1560.0 - 12700.0	4130.0	4489.6 ± 1753.2	
Trombosit (x10 ³)	84.0 - 619.0	257.5	277.8 ± 83.0	
CRP	0.0 - 113.0	3.0	6.7 ± 14.9	
Anti TG	0.0 - 1000.0	15.0	41.8 ± 122.1	
Anti TPO	0.2 - 6388.0	9.0	181.0 ± 958.4	

Bening ve malign grupları arasında hastaların yaşı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Bening ve malign grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo-6 Bening ve malign gruplarda yaş ve cinsiyet karşılaştırması

		Bening(n:137)		Malign(n:73)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		52.4 ± 9.3	52.0	52.5 ± 8.8	52.0	0.929 ^m
Cinsiyet	Kadın	72	68.6%	79	75.2%	0.283 ^{x²}
	Erkek	33	31.4%	26	24.8%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



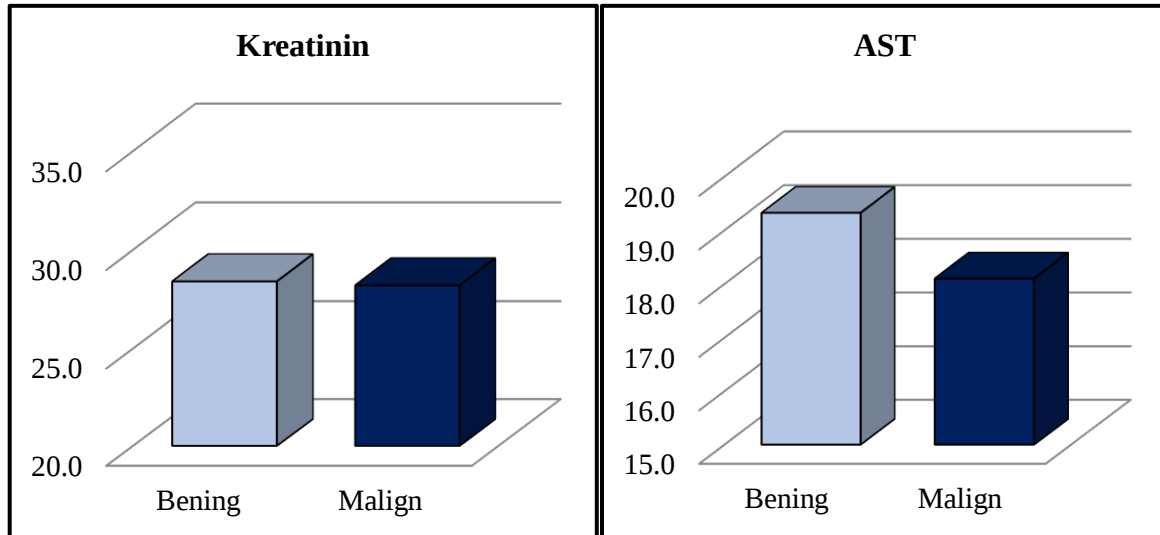
Malign grupta NLR ve nötrofil sayısı bening gruba göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 8)

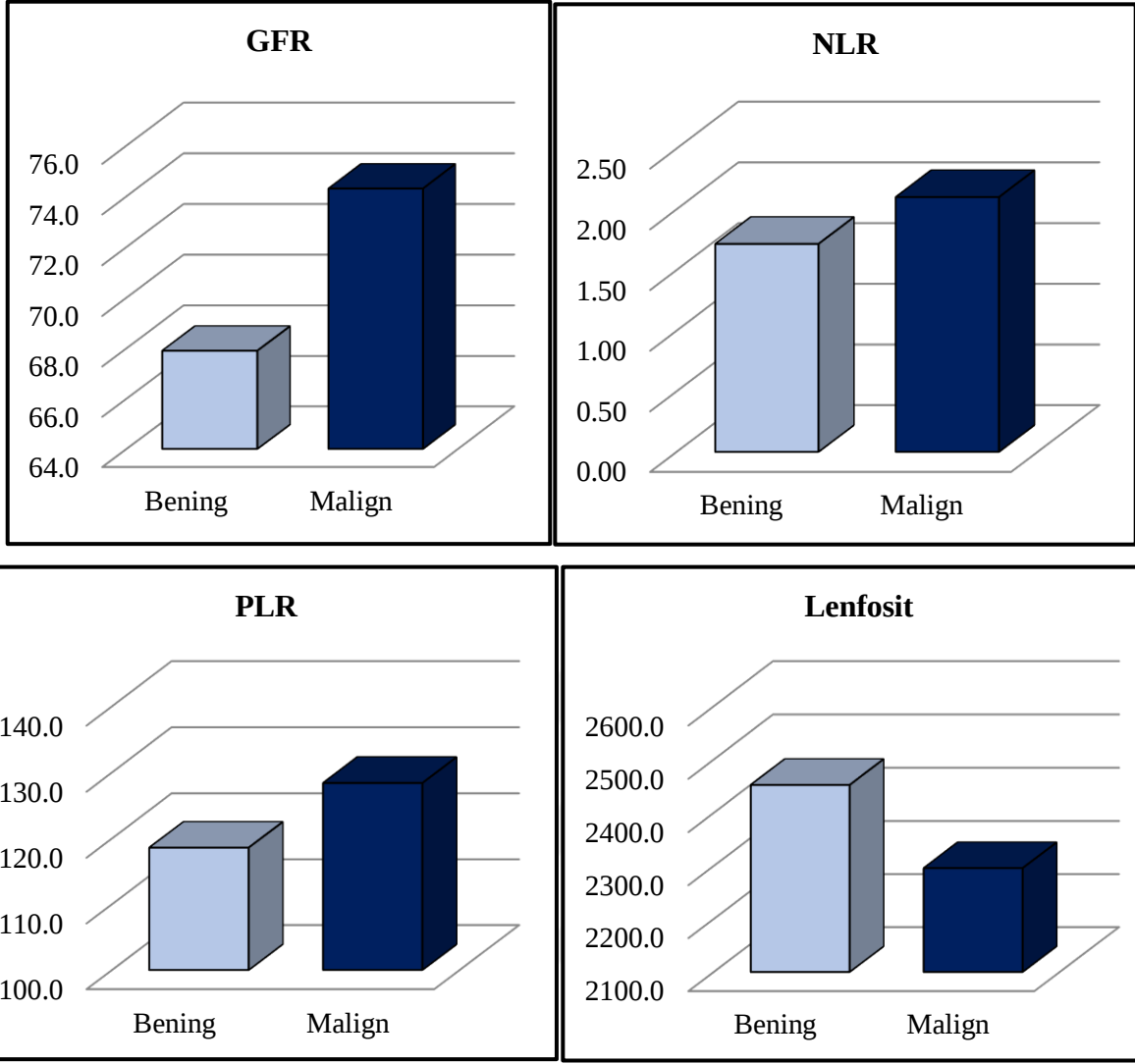
Bening ve malign grupları arasında AST,ALT, kreatinin, lenfosit, MPV, CRP, GFR, PLR, trombosit Anti TG, Anti TPO değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo-7 Bening ve malign gruplarda hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

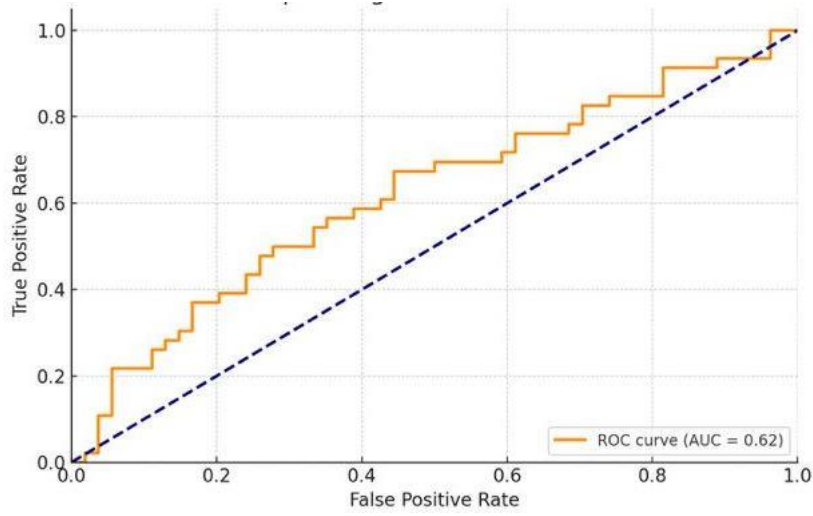
	Bening(n:137)		Malign(n:73)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
AST	19.3 ± 7.5	17.0	18.1 ± 6.2	17.4	0.340 ^m
ALT	18.4 ± 10.1	17.0	17.2 ± 7.0	15.0	0.365 ^m
Kreatinin	28.4 ± 43.0	0.9	28.2 ± 48.5	0.7	0.170 ^m
GFR	67.9 ± 46.2	73.0	74.3 ± 48.9	92.0	0.098 ^m
MPV	10.1 ± 0.9	10.0	9.9 ± 1.0	9.9	0.137 ^m
NLR	1.7 ± 0.7	1.7	2.1 ± 0.9	2.1	0.012 ^m
PLR	118.6 ± 34.9	101.6	128.4 ± 60.7	124.4	0.120 ^m
Lenfosit	2452.3 ± 1399.8	2497.0	2295.9 ± 747.4	2197.0	0.150 ^m
Nötrofil	4222.4 ± 1486.6	3998.0	4456.9 ± 1922.1	4500.0	0.032 ^m
Trombosit (x10 ³)	274.3 ± 81.3	246.0	281.2 ± 82.9	273.0	0.150 ^m
CRP	4.4 ± 5.7	3.0	6.9 ± 20.1	2.4	0.907 ^m
Anti TG	26.9 ± 53.4	14.7	57.1 ± 164.5	15.7	0.537 ^m
Anti TPO	182.1 ± 968.8	9.2	179.8 ± 952.9	9.0	0.694 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test





Anlamli olarak malign grubunda daha yuiksek cikan NLR değeri için ROC analizi yapıldığında 1,75 eşik değeri için sensivitesi %65 spesifitesi %55 olarak saptandı. (şekil-2)



şekil-2.NLR için Roc analizi

5.TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinin teşhisi fizik muayene, ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve radyoaktif iyot taraması gibi yöntemlerle yapılır. İİAB, nodülün yapısı, boyutu ve ultrason bulgularına göre belirlenir. İİAB sonrasında elde edilen tiroid hücreleri, sitolojik olarak Bethesda sınıflamasına göre değerlendirilir. Bethesda Kategori III, "Atipili Önemi Belirsiz" veya "Belirsiz Önemi Olan Foliküler Lezyon" (AUS/FLUS) olarak adlandırılır ve İİAB sonucunda elde edilen hücresel materyalin belirgin atipik özellikler taşıdığı ancak kesin bir malignite tanısı koymak için yeterli olmadığı durumları ifade eder. Bu kategori, sitolojik olarak belirgin ancak maligniteyi net olarak gösteremeyen hücresel değişiklikler içerir. Bethesda III sonucu olan hastalara kılavuzlara göre moleküler test, tekrar biyopsi alınması veya lobektomi önerilmektedir. Bu lezyonların malign veya benign ayrımı klinik açıdan hala zor olmaktadır.

Literatürde yaş ile malignite riski arasındaki ilişkinin hem istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulan hem de istatistiksel olarak anlamsız bulan çalışmalar mevcuttur.^{44,45} Çalışmamızda İnce İğne Aspirasyonu yapılan hastaların benign ve malign çıkma oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında cinsiyet açısından malignite oranında anlamlı bir fark bulunmadı.

İnflamasyonun kanserin oluşumu, ilerlemesi ve tedaviye yanıt üzerindeki etkilerine dair artan sayıda kanıt bulunmaktadır.⁴⁶ İnflamasyon sırasında, sitokinler ve kemokinler, CRP ve nötrofil üretimini teşvik ederek tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı destekler. Ayrıca inflamasyonun, antikanser tedavilere yanıtı azaltarak tümör gelişimi ve yayılmasında rol oynadığı düşünülmektedir.⁴⁷

Nötrofil/lenfosit oranı hem kanser hem de inflamasyon süreçlerinde önemli bir biyomarker olarak kabul edilmektedir. Kanser hastalarında, NLR yüksekliği genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir, çünkü tümör mikroçevresindeki artmış inflamasyon ve immün baskılama, tümörün bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olabilir.⁴⁸ Yüksek nötrofil sayısı ve düşük lenfosit sayısı, tümör büyümesini destekleyen faktörlerin salgılanmasına ve anti-tümör bağışıklık yanıtlarının baskılanmasına yol açar.⁴⁹ Ayrıca, NLR, kanser tedavisine yanıtı öngörmede de kullanılabilir; tedavi sürecinde NLR'deki değişiklikler, tedaviye yanıtın bir göstergesi olabilir.³

Trombositler inflamasyonda rol oynamaktadırlar. İnflamasyonla birlikte artan sitokinler, örneğin IL-6 ve TNF- α , trombopoietin üretimini artırarak trombositoz geliştirir.⁵⁰ Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), trombositlerin aktivitesini yansıtır; çünkü daha büyük

trombositler, daha yüksek enzimatik ve metabolik aktiviteye sahiptir.⁵¹ Trombositlerin, tümör oluşum sürecinin birçok aşamasında aktif bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalar, trombositozun birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu da tanımlamıştır.⁵²⁻⁵⁴ Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve MPV'nin tiroid malignitesini öngörmedeki değeri tartışmalıdır. Yüksek PLR seviyeleri, birçok kanser türünde kötü prognoz ve daha agresif hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir. Kanser hücreleri, büyüme ve yayılmalarını desteklemek için inflamatuvar yanıtları manipüle eder. Trombositler, tümör mikroçevresinde kritik rol oynar, çünkü tümör hücrelerinin kan dolaşımında hayatta kalmalarına ve yeni bölgelere metastaz yapmalarına yardımcı olurlar. Trombositler ayrıca tümör büyümesini teşvik eden çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salgılar. Bu süreç, yüksek PLR seviyeleri ile sonuçlanabilir.⁵⁵ Öte yandan, lenfositler, immün sistemin kanser hücrelerine karşı savaşan anahtar hücreleridir. Düşük lenfosit sayısı, vücudun kanser hücrelerine karşı savunma kapasitesinin azaldığını gösterebilir.⁵⁶ Araştırmalar, yüksek PLR'nin, çeşitli kanser türlerinde, özellikle gastrointestinal, meme, akciğer ve yumurtalık kanserlerinde, daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. PLR'nin yüksek olması, tümörün daha agresif olduğunu ve hastalığın ilerlemiş evrelerde olduğunu gösterebilir.^{57,58} Bu nedenle, PLR, kanser hastalarının izlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognoz belirlenmesinde önemli bir biyomarker olarak kullanılabilir.^{57,59} PLR ve MPV değerlerinin tiroid malignitesini öngörmedeki değeri tartışmalıdır.

Baldane ve arkadaşları total tiroidektomi olan 152 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında MPV'nin papiller tiroid kanseri olan hastalarda benign guatr olan ve kontrol grubu olan hastalardan anlamlı derece yüksek olduğunu bulmuşlardır.⁶⁰

Özmen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diferansiye tiroid kanserleri ve kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Çalışmada NLR ve PLR seviyelerinin, daha yüksek tiroglobulin seviyeleri ile ilişkili olduğu görmüşlerdir.⁶¹

Ancak Yaylacı ve arkadaşları total tiroidektomi yapılan 79 hastanın verilerini retrospektif olarak incelediklerinde tiroid kanser ile NLR ve MPV arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.⁶²

Ayrıca Machairas ve arkadaşları tiroidektomi olan 228 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde malign ve benign patoloji sonuçları ile hematolojik parametrelerde arasında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Ancak, multifokal tümörlerde MPV daha yüksek bulunmuştur, ekstratiroidal uzantıya ve evre T3 olan vakalarda ise trombosit sayısı ve PLR oranı artmıştı.⁶³

Manatakis ve arkadaşları, total tiroidektomi olan 309 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde papiller tiroid kanseri olan hastalarda PLR'nin benign patolojiye sahip olanlarada daha yüksek olduğunu, ancak tanısız doğruluğunun NLR'den daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁴

Koçer ve arkadaşları toplam 232 hastanın patoloji sonuçları ve kan parametrelerini karşılaştırmışlardır. NLR'nin papiller tiroid kanseri ve benign tiroid hastalıkları ayırımında prediktif değerini saptmak için yaptıkları çalışmada optimal eşik değeri 1,91 olarak bulmuşlar ve bu eşik değer için sensivite 89 spesifiteyi 54.5 bulmuşlardır.⁶⁵

Biz çalışmamızda malign grupta NLR ve nötrofil sayısının benign grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek olduğunu gördük. Aynı zamanda malign grupta lenfosit sayısında benign gruba göre anlamlı olmayan düşüklük olduğunu tespit ettik. Bunun sebebinin tümöre bağlı oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucu artan nötrofil ve azalan lenfosit sayısına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda PLR ve MPV açısından benign ve malign grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Anlamlı olarak yüksek çıkan NLR'nin benign malign ayırımındaki prediktif değeri hesaplandığında, optimal olarak tespit ettiğimiz 1,75 eşik değeri için %65 sensivite %55 spesifite tespit edildi. Bakılan diğer kan parametreleri olan AST, ALT, kreatinin, lenfosit, MPV, CRP, GFR, PLR, trombosit Anti TG, Anti TPO'da anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Araştırmamızın kısıtlılığı tek merkezde yapılmış ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Ayrıca yaptığımız çalışmada yalnızca Bethesda III kategorisindeki hastalar incelenmiş olup sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır.

6.SONUÇLAR

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu "önemi belirsiz atipi" gelen ve sonrasında tiroid operasyonu (lobektomi veya total tiroidektomi) geçiren hastaların preoperatif hematolojik parametrelerinin benign/malign ayırımı açısından prediktif bir değeri olup olmadığını değerlendirdiğimiz çalışmada NLR ve nötrofil sayılarının anlamlı olarak malign grupta yüksek olduğunu tespit ettik. USG ve altın standart olan histopatolojiye göre sensivite ve spesifitesi daha düşük olan NLR'nin tanı koymak için yeterli olmadığını ancak fikir veren bir ek test olarak incelenebileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Amaç: Nötrofil/lenfosit oranı(NLR) çeşitli sistemik hastalıklarda, malignitelere , kronik hastalıklarda marker olarak kullanılan bir orandır.³ Son yapılan çalışmalarda ortalama trombosit hacmi(mean platelet volüme)(MPV) ve trombosit/lenfosit oranının (platelet/lymphocyte ratio)(PLR) inflamatuvar hastalıklarda önemli bir marker olduğunu gösterilmiştir.⁴ Tiroid kanseri erken ve ileri evrelerde, tiroid bezinde inflamasyon olduğu gösterilmiştir.^{5,6} Yeni yapılan bir meta-analizde Nötrofil/lenfosit oranının tiroid kanserlerinde prognozu belirlemede kullanışlı bir biyomarker olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir.³ Bu çalışmada, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu "önemi belirsiz atipi" gelen ve sonrasında tiroid operasyonu (lobektomi veya total tiroidektomi) geçiren hastaların preoperatif hematolojik parametrelerinin benign/malign ayrımı açısından prediktif bir değeri olup olmadığını değerlendireceğiz. Amaç, bu parametrelerin tiroid kanserinin erken tanısında ve tedavi planlamasında ne kadar yardımcı olabileceğini ortaya koymaktır. Bu kapsamda, hematolojik parametrelerin maligniteyi öngörme yeteneklerini inceleyerek klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini araştıracağız.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları kliniğinde 2018-2023 tarihleri arasında ince iğne aspirasyon yapılan hastalar retrospektif olarak belirlendi. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi yapılan ve Kocaeli Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalında patoloji sonuçları değerlendirilip “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” olarak raporlanan hastalardan lobektomi veya total tiroidektomi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olarak rapor edilen ve sonrasında lobektomi/tiroidektomi olan 210 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların kan sonuçları incelendi ve pre-operatif olarak bakılan kan sonuçlarından: Nötrofil/lenfosit oranı(NLR),Platelet/lymphocyte ratio(PLR),Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volüme) (MPV),AntiTg ve AntiTPO ,KCFT, renal fonksiyon parametreleri ve CRP değerleri elde edildi.

Sonuç: NLR ve nötrofil sayılarının malign grupta anlamlı olarak yüksek çıktığını tespit ettik. USG ve altın standart olan histopatolojiye göre sensivite ve spesifitesi daha düşük olan NLR'nin tanı koymak için yeterli olmadığını ancak fikir veren bir ek test olarak incelenebileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Purpose: The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is a ratio used as a marker in various systemic diseases, malignancies, and chronic diseases. Recent studies have shown that mean platelet volume (MPV) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are significant markers in inflammatory diseases. In both early and advanced stages of thyroid cancer, inflammation in the thyroid gland has been demonstrated. A recent meta-analysis indicated that the NLR could be a useful biomarker for determining the prognosis of thyroid cancers. This study aims to evaluate whether preoperative hematological parameters of patients with "atypia of undetermined significance" (AUS) from fine-needle aspiration biopsy, who subsequently underwent thyroid surgery (lobectomy or total thyroidectomy), have predictive value in distinguishing between benign and malignant cases. The objective is to determine how these parameters can aid in the early diagnosis and treatment planning of thyroid cancer. We will investigate the clinical applicability of these hematological parameters in predicting malignancy.

Materials and Methods: Patients who underwent fine-needle aspiration biopsy at Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital's Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic between 2018-2023 were retrospectively identified. Patients who underwent thyroid fine-needle aspiration biopsy and were reported as "Atypia of Undetermined Significance (AUS)" by the Department of Pathology at Kocaeli University and subsequently underwent lobectomy or total thyroidectomy were retrospectively reviewed. A total of 210 patients reported as AUS and later underwent lobectomy/thyroidectomy were included in the study. The preoperative blood results of the included patients were examined, and the following preoperative blood parameters were obtained: neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV), Anti-Tg and Anti-TPO, liver function tests, renal function parameters, and CRP levels.

Results: We found that NLR and neutrophil counts were significantly higher in the malignant group. However, given that the sensitivity and specificity of NLR are lower compared to USG and the gold standard histopathology, we believe that NLR is not sufficient for diagnosis but can be considered an additional test providing an opinion.

7.KAYNAKÇA

1. Cibas, E. S. & Ali, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 27, 1341–1346 (2017).
2. Haugen, B. R. *et al.* American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid* 27, 481–483 (2017).
3. Feng, J., Wang, Y., Shan, G. & Gao, L. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine* 99, (2020).
4. Imtiaz, F. *et al.* Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 5, (2012).
5. Guarino, V., Castellone, M. D., Avilla, E. & Melillo, R. M. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 321, 94–102 (2010).
6. Hacisahinogullari, H. *et al.* The role of severity and duration of inflammation and hematological parameters on the outcome of subacute thyroiditis. *Biomark Med* (2024) doi:10.1080/17520363.2024.2342240.
7. Moore, K. L. , P. T. V. N. , & T. M. G. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (10th ed.) (2016) (231-235). in.
8. Larsen, W. J. Human Embryology (3rd ed.) (2001) (375-378). in 375–378 (2001).
9. Sadler, T. W. Langman’s Medical Embryology (14th ed.) (2019) (292-295). in (2019).
10. Mohebati, A. & Shaha, A. R. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 25, 19–31 (2012).
11. Fancy, T., Gallagher, D. & Hornig, J. D. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 43, 221–227 (2010).
12. White, A. M. & Lasrado, S. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Arteries. *StatPearls* (2023).
13. van der Spek, A. H., Fliers, E. & Boelen, A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 458, 29–38 (2017).
14. Brent, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 122, 3035–3043 (2012).

15. Mullur, R., Liu, Y. Y. & Brent, G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94, 355–382 (2014).
16. Alexander, E. K., Doherty, G. M. & Barletta, J. A. Management of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10, 540–548 (2022).
17. Alexander, E. K. & Cibas, E. S. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10, 533–539 (2022).
18. Wong, R., Farrell, S. G. & Grossmann, M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust* 209, 92–98 (2018).
19. Cooper, D. S. *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19, 1167–1214 (2009).
20. Alexander, E. K., Doherty, G. M. & Barletta, J. A. Management of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10, 540–548 (2022).
21. Baloch, Z. W. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 33, 27–63 (2022).
22. Boelaert, K. *et al.* Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. (2006) doi:10.1210/jc.2006-0527.
23. Popoveniuc, G. & Jonklaas, J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am* 96, 329 (2012).
24. Sasson, M. *et al.* The T4/T3 quotient as a risk factor for differentiated thyroid cancer: a case control study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 46, (2017).
25. Gharib, H. Changing trends in thyroid practice: Understanding nodular thyroid disease. *Endocrine Practice* 10, 31–39 (2004).
26. Khider, M. O. *et al.* Can Thyrotropin, Tri-Iodothyronine, and Thyroxine Hormones be Predictors of Cancer in Thyroid Lesions? *Cureus* 14, (2022).
27. Krátký, J. *et al.* Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol* 2018, (2018).
28. Peng, X. *et al.* Correlation between thyroid autoantibodies and the risk of thyroid papillary carcinoma. *Gland Surg* 9, 950 (2020).
29. Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Klinik, Laboratuar in Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım Bölüm 5. . in.
30. Desser, T. S. & Kamaya, A. Ultrasound of Thyroid Nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 18, 463–478 (2008).

31. Floridi, C. *et al.* Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. *Gland Surg* 8, S233–S244 (2019).
32. Zhang, D. *et al.* Conventional ultrasonography and elastosonography in diagnosis of malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13, (2023).
33. Broome, M. R. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 21, 10–16 (2006).
34. Bibbo, M. Thyroid fine needle aspiration. *Acta Cytol* 53, 489–490 (2009).
35. Feldkamp, J. *et al.* Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int* 113, 353–359 (2016).
36. Cibas, E. S. & Ali, S. Z. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132, 658–665 (2009).
37. Erdoğan MF, Demir Ö, Gürsoy A. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım in: A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji 2012. 107-20 p.
38. Parkin, J. & Cohen, B. An overview of the immune system. *Lancet* 357, 1777–1789 (2001).
39. Firment, J. & Hulin, I. Zahorec index or Neutrophil-to-lymphocyte ratio, valid biomarker of inflammation and immune response to infection, cancer and surgery. *Bratislava Medical Journal* 125, 75–83 (2024).
40. Huang, Z., Fu, Z., Huang, W. & Huang, K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* 38, 641–647 (2020).
41. Kahramanca, Ş. *et al.* Platelet to Lymphocyte Ratio and Acute Appendicitis Platelet Lenfosit Oranı ve Akut Apandisit. *Kafkas J Med Sci* 7, 153–157 (2017).
42. Gogoi, P., Sinha, P., Gupta, B., Firmal, P. & Rajaram, S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 144, 16–20 (2019).
43. Jackson, S. R. & Carter, J. M. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 7, 104–113 (1993).
44. Michael Tuttle, R., Lemar, H. & Burch, H. B. Clinical Features Associated with an Increased Risk of Thyroid Malignancy in Patients with Follicular Neoplasia by Fine-Needle Aspiration. <https://home.liebertpub.com/thy> 8, 377–383 (2009).
45. Hong, I. K., Kim, J. H., Cho, Y. U., Park, S. Y. & Kim, S. J. Clinicopathological factors increased the risk of malignancy in thyroid nodules with atypical or follicular

- lesions of undetermined significance (AUS/FLUS) risk factor of malignancy in thyroid nodule with AUS/FLUS. *Ann Surg Treat Res* 90, 201 (2016).
46. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature* 454, 436–444 (1683).
 47. Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C. & Mantovani, A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30, 1073–1081 (2009).
 48. Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C. & Mantovani, A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30, 1073–1081 (2009).
 49. Nøst, T. H. *et al.* Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol* 36, 841–848 (2021).
 50. Franco, A. T., Corken, A. & Ware, J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. (2015) doi:10.1182/blood-2014-08.
 51. Mangalpally, K. K. R. *et al.* Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: Differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis* 30, 251–262 (2010).
 52. Voutsadakis, I. A. Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol* 6, 34–40 (2014).
 53. Sharma, D. & Singh, G. Thrombocytosis in gynecological cancers. *J Cancer Res Ther* 13, 193–197 (2017).
 54. Baranyai, Z. *et al.* The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost* 111, 483–490 (2014).
 55. Liu, J. *et al.* Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal* 33, (2019).
 56. Diem, S. *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer* 111, 176–181 (2017).
 57. Chen, W., Xin, S. & Xu, B. Value Research of NLR, PLR, and RDW in Prognostic Assessment of Patients with Colorectal Cancer. *J Healthc Eng* 2022, (2022).
 58. Fang, T. *et al.* Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *J Immunol Res* 2020, (2020).

59. Chen, H. *et al.* The Clinicopathological and Prognostic Value of NLR, PLR and MLR in Non-Muscular Invasive Bladder Cancer. *Arch Esp Urol* 75, 467–471 (2022).
60. Baldane, S., Ipekci, S. H., Sozen, M. & Kebapcilar, L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 2671–2674 (2015).
61. Ozmen, S. *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul* 51, 131–136 (2017).
62. Selçuk Yaylacı, O. T. , O. S. Lack of Variation in Inflammatory Hematological Parameters between Benign Nodular Goiter and Papillary Thyroid Cancer, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*.
63. Machairas, N. *et al.* Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions. *Endocr Res* 42, 311–317 (2017).
64. Manatakis, D. K. *et al.* Diagnostic Accuracy of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Detecting Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas in Benign Multinodular Goitres. *J Thyroid Res* 2018, (2018).
65. Kocer, D., Karakukcu, C., Karaman, H., Gokay, F. & Bayram, F. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 3875–3879 (2015).