



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**BETHESDA SKORLAMASI İLE DEĞERLENDİRİLEN
TİROİD NODÜLÜ VE KANSERLERİNDE, MYELOİD
KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN ANALİZİ**

Dr. İlgin DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**BETHESDA SKORLAMASI İLE DEğERLENDİRİLEN
TİROİD NODÜLÜ VE KANSERLERİNDE, MYELOİD
KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN ANALİZİ**

Dr. İlgin DEMİR

TEZ DANIřMANI

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle tüm asistanlık hayatım boyunca desteğini her zaman hissettiğim, sayın tez danışmanım, Prof. Dr. Mehmet Ali Gülçelik'e, bizlerin eğitime gösterdiği özveri ve sabrı için, tüm emeklerinden ötürü çok teşekkür ederim.

Cerrahinin bir ekip işi olduğunu ve sevgi olmadan saygılı ve verimli bir çalışma ortamının mümkün olamayacağını bana öğreten, beş senelik zorlu asistanlık sürecimi keyifle geçirmemi sağlayan, işimi ne kadar çok sevdiğimi her zaman hatırlamamı sağlayan tüm hocalarıma, uzmanlarıma, asistan dostlarıma ve ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve son olarak da bir an bile benden şüphe etmeyen, her zaman her kararında arkamda olan, benimle birlikte strese girip benimle birlikte sevinen canım aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ TARİHÇESİ.....	3
2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	6
2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ.....	6
2.4. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	8
2.5. TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ.....	11
2.6. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM.....	12
2.6.1. Kan Testleri.....	14
2.6.2. Tiroid Ultrasonografisi.....	14
2.6.3. Tiroid Elastografisi	17
2.6.4. Tiroid Sintigrafisi.....	17
2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Resonans Görüntüleme.....	18
2.6.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	18
2.6.7. Moleküler Testler	20
2.7. TİROİD NEOPLAZMLARININ SINIFLANDIRILMASI	21

2.8. Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE OLGU SEÇİMİ	26
3.2. ETİK KURUL	27
3.3. İN VİTRO YÖNTEMLER.....	27
3.3.1. Tiroid Patoloji Örneğinde ve Periferik Kanda Bulunan Monositik ve Granülositik Hücrelerin İzolasyonu ve Fenotipik Karakterizasyonu	27
3.3.2. Tiroid Dokusu ve Periferik Kanda Bulunan Monositik ve Granülositik Hücrelerin Fonksiyonel Açından İrdelenmesi	29
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZGEÇMİŞ.....	60
9. EKLER	61
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	61

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Radiology (Amerikan Radyoloji Koleji)
ark.	: arkadaşları
ATA	: American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Derneği)
AUS	: Önemi Belirsiz atipi
B-mode	: Brightness mode (Parlaklık modu)
BM	: Bone marrow (Kemik iliği)
BMH	: Bazal metabolizma hızı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAP	: College of American pathologist (eAmerikan sitopatolog koleji)
CLIA	: Clinical Laboratory Improvement Amendments (Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri)
Cm	: Santimetre
DTK	: Diferansiye tiroid kanseri
EBSLN	: Süperior laringeal sinirin eksternal dalı
FLUS	: Önemi belirsiz foliküler lezyon
FN	: Foliküler neoplazi
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
IL	: İnterlökin
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MKBH	: Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler
MHC	: Majör histo uyumluluk kompleksi
miRNA	: Mikro RNA
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTK	: Modüller tiroid kanseri

NIFTP	: Non invazif tip foliküler adenoma
NK	: Natural killer
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PKM	: Periferik kan mononükleer
PTK	: Papiller tiroid kanseri
RAA	: Renin angiotensin aldosteron
RLS	: Rekürren laringeal sinir
ROM	: Malignite riski
ROS	: Reaktif oksijen türleri
rT3	: Reverse triiyodotironin
SLSED	: Süperior laringeal sinirin eksternal dalı
SS	: Standart Sapma
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TAM	: Tumor associated macrophage (Tümör bağlantılı makrofaj)
TIRADS	: Thyroid imaging reporting and data system (Tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi)
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Leonardo Da Vinci Tiroid Anatomisi Çizimi	3
Şekil 2.2. Normal Tiroid Histolojisi (Kolloid- Foliküler Hücreler- Parafoliküller Hücreler	7
Şekil 2.3. Tiroid Bezinin Damar ve Sinir Anatomisi.....	10



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. ATA 2015 Kılavuzuna Göre Tiroid Nodülleri İçin İİAB Rehberi	16
Tablo 2.2. Bethesda Skorlaması	19
Tablo 2.3. Bethesda Skorlamasına Göre Nodüllerin Malignite Riski	19
Tablo 2.4. Foliküler Epitel Kaynaklı Tiroid Tümörleri Risk Sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü 2022).....	21
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Bilgileri	31
Tablo 4.2. AUS/FLUS Hasta Grubunda Kandaki M-MKBH Oranları	32
Tablo 4.3. AUS/FLUS Hasta Grubunda Kandaki PMN-MKBH Oranları	32
Tablo 4.4. AUS/FLUS Hasta Grubunda Kandaki E-MKBH Oranları	33
Tablo 4.5. AUS/FLUS Hasta Grubunda Tümör Doksundaki M-MKBH Oranları...	34
Tablo 4.6. AUS/FLUS Hasta Grubunda Tümör Doksundaki PMN-MKBH Oranları	34
Tablo 4.7. AUS/FLUS Hasta Grubunda Tümör Doksundaki E-MKBH Oranları....	35
Tablo 4.8. AUS/FLUS Hasta Grubunda, Nodül Kandaki MKBH Yüzdelерinin İstatistiksel Bulguları	35
Tablo 4.9. AUS/FLUS Hasta Grubunda, Nodül Doksundaki MKBH Yüzdelерinin İstatistiksel Bulguları.....	36

ÖZET

Amaç: Tiroid nodülü günümüzde en sık gözlenen endokrinolojik patolojilerden biridir. Malign nodüllerin ayrımı ve nodül sınıflaması için İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) önerilir ancak İİAB nodüllerin %15-25'inde tanımlanamayan bir sonuç verir ve nodülün malignite riskini öngörmez. Malignite riskini öngörebilmek adına rutin kullanılan tarama yöntemlerinin yetersizlikleri nedeniyle tanısal duyarlılığı yüksek ve klinik kullanımı pratik biyobelirteçlerin araştırılması da önemli hale gelmiştir. Bu çalışmada tiroid nodülü sebebiyle opere edilen hastaların periferik kanlarından ve nodül dokularından Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücre (MKBH) alt gruplarına bakılmış ve malignite riskini öngörebilmek adına MKBH değerlerinin öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Nisan 2021- Aralık 2023 tarihleri arasında tiroid nodülü/kanseri nedeniyle opere olmuş hastaların periferik kan ve nodül dokularından eş zamanlı olarak MKBH alt tipleri analiz edildi. Başka malignite tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Preoperatif İİAB sonucu AUS/FLUS (Önemi Belirsiz Atipi/ Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon) olan hastaların post operatif patoloji sonuçları ve MKBH düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi. Tüm hasta grupları arasında da post operatif patoloji sonucu malign olanlarla benign olanlar arasındaki MKBH düzeyleri istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 71 hasta dahil edildi (Erkek:22, Kadın: 49) Bethesda skorlamalarına göre; 4 hasta Bethesda 1, 14 hasta Bethesda 2, 21 hasta Bethesda 3, 1 hasta Bethesda 4, 16 hasta Bethesda 5, 15 hasta Bethesda 6 idi. Postoperatif histopatolojileri ise 35 hasta benign, 36 hasta malignite ile uyumlu olarak raporlanmıştır. AUS/FLUS hasta grubunda kanda bakılan MKBH alt tiplerinden M-MKBH ($p=0,043$) ve PMN-MKBH ($p=0,013$) malign olan hastalarda benignlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. E-MKBH alt tipinde ise $p=0,065$ olup istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. AUS/FLUS hasta grubunda nodül dokusundan bakılan MKBH alt tiplerinden PMN-MKBH ($p=0,029$) malign olan hastalarda benign olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada benign ve malign tiroid nodüllerin hem nodül dokusunda hem de periferik kandan yapılan incelemelerinde MKBH düzeyleri ile malignite açısından anlamlı fark bulunmuştur. Özellikle AUS/FLUS gibi belirsiz sitolojiye sahip nodülleri olan hastalarda periferik kandan bakılan MKBH düzeyleri, cerrahi kararı verilmesinde ve malignite riskinin belirlenmesinde mevcut histopatolojik incelemelere üstün olası bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücre, biyobelirteç, Cerrahi kararı, Bethesda



SUMMARY

Objective: Thyroid nodule is one of the most common endocrinological pathology. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) is recommended for the differentiation of malignant nodules and nodule classification, but FNAB gives an unidentifiable result in 15-25% of nodules and does not predict the malignancy risk of the nodule. Due to the inadequacies of the screening methods routinely used to predict the risk of malignancy, it has become important to investigate biomarkers with high diagnostic sensitivity and practical clinical use. In this study, Myeloid-derived suppressor cell (MDSC) subgroups were analysed in peripheral blood and nodule tissues of patients operated for thyroid nodules and it was aimed to investigate the importance of MDSC values in predicting the risk of malignancy.

Method: MDSC subtypes were analysed simultaneously from peripheral blood and nodule tissues of patients who underwent surgery for thyroid nodules/cancer between April 2021 and December 2023 in the General Surgery Clinic of Gülhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences. Patients included in the study had no other diagnosed malignancy. The correlation between post-operative pathology results and MDSC levels of patients with AUS/FLUS (Atypia of Unspecified Significance/ Follicular Lesion of Unspecified Significance) were analysed. Among all patient groups, the correlation between the post-operative pathology results of malignant and benign patients was statistically analysed.

Results: A total of 71 patients were included in the study (Male: 22, Female: 49). According to Bethesda scoring; 4 patients were Bethesda 1, 14 patients were Bethesda 2, 21 patients were Bethesda 3, 1 patient was Bethesda 4, 16 patients were Bethesda 5, 15 patients were Bethesda 6. Postoperative histopathologies were reported as benign in 35 patients and compatible with malignancy in 36 patients. In the AUS/FLUS patient group, a statistically significant increase was observed in the M-MDSC ($p=0.043$) and PMN-MDSC ($p=0.013$) subtypes of MDSC in the blood in malignant patients compared to benign patients. There was no statistically significant increase in E-MDSC subtype with $p=0.065$. In the AUS/FLUS patient group, PMN-

MDSC ($p=0,029$), one of the subtypes of MDSCs analysed from nodule tissue, was found to be statistically significant in malignant patients compared to benign patients.

Conclusion: In this study, a significant difference was found between benign and malignant thyroid nodules in terms of malignancy and MDSC values in both nodule tissue and peripheral blood examinations. It was evaluated as a possible biomarker superior to current histopathological examinations in making surgical decision and determining the risk of malignancy, especially in patients with nodules with indeterminate cytology such as AUS/FLUS.

Key words: Thyroid nodule, Myeloid derivated supressor cells, biomarker, Surgical decision, Bethesda

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülü günümüzde en çok gözlenen endokrinolojik patolojilerden biridir. Nodüller genellikle benign olmasına rağmen, malignite riski oluşturanlar için ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanısal değerlendirme önerilir, çünkü bu nodüllerin %5-15'i maligndir. Vakaların %15-25'inde İİAB, tanımlanamayan bir sonuç verir ve nodüle tam olarak malignite tanısı konamasa bile, sıklıkla cerrahi rezeksiyon önerilir. Cerrahi ise, benign lezyonları olan hastaları gereksiz risklere maruz bırakırken, ilk tanı ameliyatı malignitesi olan hastalar için yetersiz olabilir (1). Bu durumlarda tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu gerekebilmektedir.

Bethesda skorlaması, tiroid sitolojisini raporlamak için kullanılan, sitolojik bulguları malignite riskine göre sınıflandıran bir klasifikasyondur. Ancak bu klasifikasyon, genellikle cerrahi yerine izlem kararı verebilmek için yeterli kanıtları sunamaz (2,3). İİAB ise invazif bir işlemdir ve tiroid kanseri mevcut olduğunda tümör yükünü öngöremez.

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) en sık görülen endokrinolojik malignitedir ve insidansı son yıllarda üç kat artmıştır. Otopsi çalışmaları, insanların %10'dan fazlasının klinik sonuçları olmadan yaşamları boyunca papiller tiroid kanserine (PTK) sahip olduğunu doğrulamaktadır ve agresif PTK'ye sahip hastaların çoğunun cerrahi rezeksiyon olmadan güvenli bir şekilde izlenebileceğine dair kanıtlar vardır (4,5). Bazı PTK'ler minimal klinik etkiye sahip olsa da tedavi edilen hastaların %15-30'unda nükseder.

İmmün sistem disfonksiyonu, günümüzde insan kanserlerinin temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bağışıklık sistemi, neoplastik hücreleri tanıma ve ortadan kaldırma kapasitesine sahip olan bir mekanizmaya sahiptir. Kanser ilerlemesi, antitümör immün yanıtların düzenlenmesindeki bozukluklarından kaynaklanır. Kanserlerin bağışıklık sisteminden kaçmasında önemli bir mekanizma, düzenleyici T hücreleri (Treg) ve miyeloid tümör baskılayıcı hücreler (MKBH) gibi baskılayıcı immün hücrelerinin indüklenmesidir. İnsan MKBH, arginaz-1 ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz gibi bir dizi mekanizma ile T hücresi efektör fonksiyonunu inhibe eden olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin heterojen bir popülasyonudur (6,7). Sağlıklı

bireylerde nadir olmakla birlikte, MKBH ciddi travma, sepsis veya kanser ortamlarında birikebilir. Daha önce, tüm kanser türlerinde olmasa da tümör kaynaklı bağışıklık disfonksiyonunun bir bileşeni olarak insan MKBH'sinin indüklendiği gösterilmiştir. Kanser hastalarında MKBH'nin evrensel indüksiyonu ve birikimleri ile artan tümör yükü arasındaki korelasyon, MKBH ölçümünün kanseri tespit etmek ve izlemek için yararlı bir klinik araç olabileceğini göstermektedir (8,9).

Tiroid kanserinde MKBH'lerin etkinliğinin sadece tanı ile ilgili değil aynı zamanda hastalığın takibinde de etkinliği olabileceğine dair öngörü mevcuttur (8). Periferik kandan bakılan MKBH ölçümünün akım sitometri ölçümleri ile elde edilen değerlerin preoperatif malignite riski ve hastalarda kanserin yaygınlığı ile ilgili bilgi verdiği gösterilmiştir (10).

Bu çalışmanın hipotezi, malign tiroid nodülü olan hastaların periferik kan ve tümör dokularında saptanan MKBH alt grup oranlarının benign nodülü olan hastalara göre daha fazla olduğudur. Çalışmada özellikle önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS) alt gruplarında cerrahi kararı verilirken periferik kandan bakılan MKBH yüzdesi, tiroid kanseri için yeni bir biyolojik belirteç olarak amaçlanmıştır. Hem periferik kanda hem de taze nodül dokusunda MKBH alt tipleri çalışılmış ve hastaların post operatif patoloji sonuçlarına göre analiz edilmiştir. Çalışmada periferik dolaşımdaki nötrofillerin kanserin neden olduğu immünolojik değişikliklerden en çok etkilenen hücreler arasında yer aldığı önermesi ile; MKBH hücreleri, periferik kandan ve tiroid nodüllerinin taze doku örneklerinden alt-popülasyon bağlamında hücresel ve fonksiyonel açılardan kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ayrıca Bethesda skorlamasındaki tanımlamaların MKBH analizleri ile korelasyonu yapılmıştır. AUS/FLUS gibi alt gruplarda hastanın tedavi kararının verilmesinde MKBH değerlerinin etkinliği incelenmiştir. AUS/FLUS ile cerrahi kararı verilen hastaların MKBH sonuçlarının değerlendirilmesi bu alt grubun kararın tedavi kararına yönelik anlamlılığı değerlendirilmiş ve patoloji sonucu benign çıkan hastaların gereksiz cerrahiden korunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ TARİHÇESİ

Tiroid cerrahisinin tarihi 1000 yılı aşkın bir süre önce başlamıştır. Çoğu kayıt, ilk tiroidektominin endemik guatr nedeniyle Abu al-Qasim tarafından MS 952'de gerçekleştirildiği konusunda hemfikirdir, ancak hastada post operatif dönemde şiddetli hemoraji görülmüştür (11,12).

Tiroidin anatomisi ilk olarak on altıncı yüzyılın başlarında Leonardo da Vinci tarafından tanımlandı; ne yazık ki tiroid bezinin, özefagusu sternumdan korumak için boyundaki kas tabakaları arasındaki boşluğu doldurmanın ötesindeki işlevini anlayamamıştı. Rönesans sırasında anatomi ve cerrahi çalışmaları kültürel olarak daha kabul edilebilir hale geldikçe, tiroid anatomisinin anlaşılmasında ilerlemeler meydana geldi. Tiroid terimi ilk kez 1646'da anatomist Thomas Wharton tarafından icat edildi; Yunanca thyreos veya “kalkan” kelimesinin bir türevidir (12).



Şekil 2.1. Leonardo Da Vinci Tiroid Anatomisi Çizimi (13)

Tiroid cerrahisindeki ilerlemeler on dokuzuncu yüzyılın ortalarına kadar nispeten azdı. İyi belgelenmiş ilk başarılı kısmi tiroidektomi 1791'de Fransız Devrimi sırasında Pierre Joseph Desault tarafından gerçekleştirildi ve diğer cerrahlar takip eden 50 yıl boyunca küçük vaka serilerinde başarılı tiroidektomi bildirdiler. Bunların arasında en dikkat çeken, 6 (altı) "boğucu" guatrın alınmasından sonra yüzde sıfır ölüm oranı o dönem için dikkat çekici kabul edilen Alman cerrah Johann Hedenus'tu. Buna rağmen, 1800'lerin başlarından ortalarına kadar tiroid cerrahisinde mortalite hâlâ en az %40 idi; bu nedenle, zamanın önde gelen profesyonel cerrahi dernekleri, tiroidektomi yapılmamasına ilişkin tavsiyede bulunuyordu (12,14).

Halsted, 'Guatrın ameliyat tarihi' adlı eserinde 1850'den önce yapılan prosedürleri incelemiş ve bunların %40 mortalite ile ilişkili olduğunu analiz etmiştir (15). Yüksek mortalite esas olarak kanamaya, trakeal basıya bağlı asfiksiye, nekroza ve hava embolisine bağlıydı. Bu dezavantajlar cerrahları tedirgin etti ve cerrahlar tiroidektomiden kaçındılar. 1846 yılında Robert Liston, beş tiroidektomi yaptıktan sonra tiroid cerrahisini 'hiçbir şekilde düşünülmeyecek bir işlem' olarak nitelendirdi (16). İki yıl sonra Samuel Gross tarafından tiroidektomi yapılması tekrar gündeme gelse de yüksek komplikasyon riski nedeniyle gerçekleştirilmemiştir. Fransız Tıp Akademisi'nde de tiroid ameliyatları 1850'de yüksek ölüm oranlarından dolayı yasaklanmıştır (12,15–17).

Günümüz tiroid cerrahisinin babası olarak kabul edilen Theodor Kocher, preoperatif ve peroperatif dönemde aseptik teknikle çalıştı. Aynı zamanda anatomiye akılcıca odaklanılmasını önerdi ve hemostaz üzerinde durarak tiroidin hassas bir şekilde enükleasyonunu gerçekleştirdi. Tiroid bezini çevreleyen kapsülden içindeki vaskülerlere doğru ilerleyen yapıları dikkatle keserek hemostaz sağlamaya çalıştı. Cerrahi kariyerinin sonuna doğru Kocher, 1917'de İsviçre Cerrahi Kongresi'nde %0,5'lik mortalite oranıyla 500'den fazla tiroidektomi vakasını bildirdi (15,18).

Tiroid cerrahisi on dokuzuncu yüzyılın ortalarında sıkıntılı durumdan çıkmaya başladı. Anestezi, enfeksiyon için profilaksi ve hemostazdaki gelişme bunun nedenleri arasındaydı. Oliver Wendell Holmes 'anestezi' terimini ilk kez kullandı. Georgia'dan Crawford W Long, ilk kez 1842 ve 1846'da anestezik madde olarak sülfürik eteri kullandı; WTG Morton, Massachusetts Genel Hastanesi'nde eter anestezisinin

kullanımını gösterdi. Üç sene sonra Nikolai Piringoff, St. Petersburg'da eter anestezisi kullanılarak başarılı bir tiroidektomi gerçekleştirmiştir (15,17).

Ultrason gibi radyolojik yöntemlerin gelişimi ile tiroid hastalıklarının tanısında ilerleme kaydedilmiştir. İİAB'nin 1952'de Soderstorm tarafından tanımlanması, guatr tanısının geliştirilmesinde önemli bir adım olmuştur (19).

Tıp bilimindeki ilerlemeler, anestezi, fizyoloji ve radyoloji gibi alanlarda olduğu gibi, tiroid hastalıklarının cerrahi tedavisinde de önemli ilerlemelere yol açmıştır. Ameliyat sırasında rekürren laringeal sinirin (RLS) tanımlanması için sinir monitörü gibi cihazların kullanıma sunulması, işlemi daha güvenli hale getirmiştir. Ayrıca yanlışlıkla eksize edilen paratiroid bezlerinin ototransplantasyonu, total tiroidektomi operasyonlarının komplikasyonlarını azaltmıştır.

Ameliyatın güvenli ve etkili olmasının yanı sıra, kozmetik sonuçların iyileştirilmesi ve diğer dezavantajların azaltılması amacıyla yeni teknikler geliştirme çalışmaları yapılmıştır (15).

Garner ve arkadaşları (ark.), 1996'da paratiroid bezlerine endoskopik yaklaşımın uygulanabilirliğini bildirdikten sonra bu alanda büyük ilgi uyandırmıştır. Bu süreç, tiroid cerrahisinin yanı sıra daha az invazif tekniklerin ve daha iyi estetik sonuçların arayışına yol açmıştır. Odak noktası, daha iyi kozmetik sonuçlar, daha kısa hastanede kalış süreleri ve daha az post operatif ağrı olmuştur.

Bu gelişmelerle birlikte birçok teknik, minimal invazif tiroid cerrahisi olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Bu teknikler arasında saf endoskopik teknikler, video yardımcı teknikler ve minimal invazif açık cerrahi yöntemler bulunmaktadır (15,20).

Günümüzde, histopatolojik ve biyokimyasal testlerin de katkısıyla tiroid hastalıklarının cerrahi tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İşlem sonrası komplikasyon riski önemli ölçüde azalmıştır. Kanama ve enfeksiyon riski minimize edilmiştir. Anatomik yapıların dikkatle korunması, rekürren laringeal sinirin (RLS) her operasyonda gözlemlenmesi veya sinir monitorizasyonunun kullanılması sayesinde sinir hasarı oranları %1'in altına düşmüştür. Paratiroid bezine verilen özel önem ve gerektiğinde paratiroid ototransplantasyon uygulaması, kalıcı hipoparatiroidi riskini %1'in altına çekmiştir. Güncel tiroid ameliyatlarında ölüm riski neredeyse sıfıra indirilmiştir.

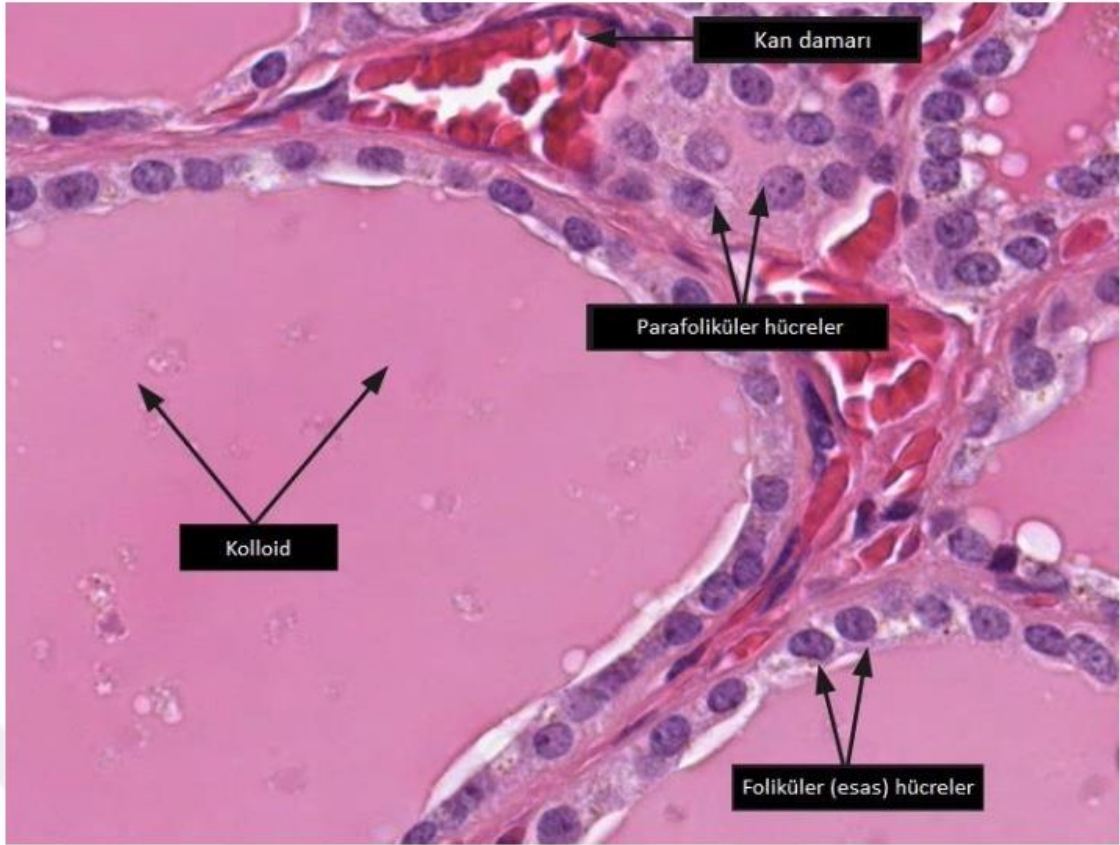
2.2. TİROID BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid gelişimi gebeliğin üçüncü haftasından itibaren tespit edilebilir. Tiroid endoderm kaynaklıdır. Dördüncü faringeal kesenin ventral kısmı, lateral tiroid loblarına dönüşür. Piramidal lob ise hastaların yaklaşık %55'inde bulunan bir yapı olup, dilin foramen çekumunda farenksten aşağıya inen ve tiroid istmusuna bağlanan tiroglossal kanalın migrasyonundan kaynaklanır. Tiroglossal kanal genellikle migrasyon sonrasında oblitere olur; ancak açık kalması durumunda tiroglossal kanal kisti gelişebilir. Ultimobranşiyal cisimcikler, geçici embriyonik yapılar olup, nöral krest hücrelerinden türemiştir ve tiroid loblarının üst üçte birlik kısmına göç ederler. Nöroendokrin parafoliküler hücrelerin (C hücreleri), uzun süredir ultimobranşiyal cisimciklerden türediği düşünülse de bazı çalışmalar bu hücrelerin aslında endodermden türediğini öne sürmektedir; ancak bu durumun klinik sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir. Ultimobranşiyal cisimcikler, tiroidin posterior loblarıyla birleşirler. Kalsitonin üreten C hücreleri, tiroid kütlesinin sadece yaklaşık %0,1'ini oluşturur ve genellikle superior tiroid loblarında yoğunlaşmışlardır. Parafoliküler C hücrelerinin çok merkezli hiperplazisi, medüller tiroid kanserinin öncü lezyonlarından biri olarak kabul edilir (18,21).

2.3. TİROID BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi lobüllerden oluşmaktadır. Her lobül, tiroid bezinin fonksiyonel ve yapısal birimleri olan foliküllerin bir araya gelmesinden oluşur. Foliküller, bazal membran üzerinde bulunan ve içi, 'kolloid' adı verilen homojen jelatinimsi bir madde ile dolu boşluklardır ve bu boşluklar foliküler hücreler tarafından çevrelenmiştir (22,23).

Foliküller arasındaki boşluklar, bağ dokusu stroması, çok sayıda kılcal damar ve lenfatiklerle doludur. Tiroid, salgı ürünlerini bu kadar çok miktarda ve hücre dışında depolayan tek endokrin bezdir. Foliküllerin arasında C hücreleri olarak da bilinen parafoliküler hücreler bulunur (23).



Şekil 2.2. Normal Tiroid Histolojisi (Kolloid- Foliküler Hücreler- Parafoliküller Hücreler(24)

Foliküler hücreler, bir tiroid folikülünün temel hücreleridir. Aktiviteye bağlı olarak foliküllerin boyutları değişir. Foliküller dinlenme (inaktif) aşamasındayken, foliküler hücreler skuamözdir ve boşluk içinde bol miktarda çarpışma bulunur. Foliküller aktif hale geldiğinde, foliküler hücreler kolumnar şekle bürünür çünkü çarpışma azalır. Orta derecede aktivite gösteren foliküllerde ise hücreler genellikle küboidaldir ve boşluk, makul miktarda kolloid ile doludur (25). Ancak aynı tiroid dokusu içinde farklı hücrelerin farklı seviyelerde aktivite göstermesi de mümkündür. Foliküller, metabolizma hızını etkileyen iki hormon olan T3 ve T4 salgırlarlar (23).

Parafoliküler hücreler (C hücreleri), aynı zamanda berrak hücreler veya ışık hücreleri olarak da bilinirler. C harfi, kalsitonin veya berrak (clear) anlamını ifade eder (26). Bu hücreler büyük, çok yüzlü, soluk boyanmış, oval ve eksantrik çekirdekli hücrelerdir. Foliküler hücrelerle ve bazal membranlarıyla geniş bir şekilde ilişkilidirler. Bazı durumlarda, bitişik foliküler hücreler arasında da bulunabilirler, ancak lümene doğrudan ulaşmazlar. Ayrıca, bazı türlerde bağ dokusundaki foliküller

arasında gruplar halinde bulunabilirler. Bu hücreler, kalsitonin adı verilen bir hormon salgırlarlar (23,27). Bu hormonun salgılanması hipofizden bağımsızdır ve esas olarak serum kalsiyum seviyesine bağlıdır (23).

2.4. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi yetişkinlerde 15-25 gram ağırlığındadır ve 2 yan lobdan ve bu lobları birbirine bağlayan isthmustan oluşur. Her iki lob yaklaşık 4 cm uzunluk, 2 cm genişlik ve 2-3 cm kalınlığa sahiptir. İsthmus ise yaklaşık 2 cm genişliğinde, 2 cm yüksekliğinde ve 2-6 mm kalınlığında gözlenmektedir. Tiroid bezi, servikal trakeanın anterolateral kısmında yer alır ve isthmus, posteriorda ikinci, üçüncü ve dördüncü trakeal halkalarla ilişkilidir. Superior kutup inferior konstriktör kasın lateralinde ve sternotiroid kasın posteriorunda yer alır. Inferior kutup ise beşinci veya altıncı trakeal halka seviyelerine kadar uzanır. Posterolateralde bez, karotis kılıfı ve kılıf içeriğinin üzerini kaplar (28).

Yan lobların geniş bir alt segmenti ve oldukça konik bir tepesi vardır. Her iki taraftaki üst kutup tiroid kıkırdağa kadar yükselir, alt kutup genellikle beşinci trakeal halka ile aynı seviyededir. Bez, cilt ve platizma, boynun yüzeysel ve derin fasyal tabakaları, sternokleidomastoid, sternohyoid ve sternotiroid kaslar tarafından örtülür. Kas tabakalarının altında, derin servikal fasyanın pretrakeal tabakası ile kaplıdır. Arkasında paratiroid bezleri, özefagus ve farinks, kan damarları ve sinir kaynağı bulunur (28,29).

İsthmus yan lobların alt kısmını birleştirir; yaklaşık 1,3 cm genişliğindedir ve trakeanın ikinci ve üçüncü halkalarını kapsar. Hastaların yaklaşık %50'sinde her iki lobdan veya isthmustan kaynaklanan piramidal bir lob bulunabilir ve yukarıya, genellikle sola doğru yönelir. İsthmus veya lateral lobdan hyoid kemiğe veya tiroid kıkırdağına uzanan levator glandulae thyrideae, bazen görülebilir. Ansa servicalis veya superior laringeal sinirin bir dalı tarafından innerve edilebilir. Bazen tiroidin "askı bağı" olarak adlandırılır ve cerrahi açıdan ilgi çekicidir çünkü bölünmesi üst kutba daha fazla erişim sağlar (29).

Tiroid bezine kan akışı iki çift arterden sağlanır. Süperior tiroid arteri, external karotid arterin ilk dalı olarak tanımlanır. Bu arter, bezin üst kutbunu beslemek için

süperior tiroid veniyle birlikte inferior konstriktör kas boyunca ilerler. Bu pozisyonda arter, krikotiroid kasını beslemek için seyrederken süperior laringeal sinirin eksternal superfisiyal dalında bulunur. Vakaların %16'sında ise süperior tiroid arteri, ana karotid arterin bir dalı olarak da ortaya çıkabilir (28,30). İnfrahyoid kasların (strep kasları) derininden geçtikten sonra bu arter, lobun ilgili yüzeylerini beslemek için superior kutup seviyesinde anterior ve posterior dallara ayrılır. Superior kutupta dallanmadan önce, larinkse girmek için süperior laringeal sinirle birlikte tirohyoid membran boyunca ilerleyen bir süperior laringeal arter ve tiroid kıkırdağının alt sınırına yakın krikotiroid membran üzerinde uzanan bir krikotiroid arter dalı verir (30). Daha büyük olan inferior tiroid arter ise, subklavyen arterden çıkan tiroservikal trunkusun bir dalıdır. Anterior skalen kas boyunca seyrederek, inferior tiroid kutbuna girmeden önce lateral lobların posterioruna inmek için ortak karotid arterin arkasında mediale döner. Ortak karotid arterin arkasındaki seyrinde, sempatik zincirle değişken bir ilişki sergiler. Bu damar hastaların %6'sında bulunmaz (31). Tiroid 'ima' arteri bazı hastalarda bulunur ve orta hatta yakın tiroid bezini beslemek için innominat arterden, subklavyen arterden, sağ ana karotid arterden, internal mammaryadan veya aortik arkadan çıkabilir. Bazen bezi besleyen ana damarlardan biri olarak inferior tiroid arterin yerini alabilir. Sağ tarafta daha yaygındır. Trakeanın anterioruyla olan ilişkisi nedeniyle tiroid ima arteri trakeotomi sırasında yaralanma tehlikesi altındadır(29,30).

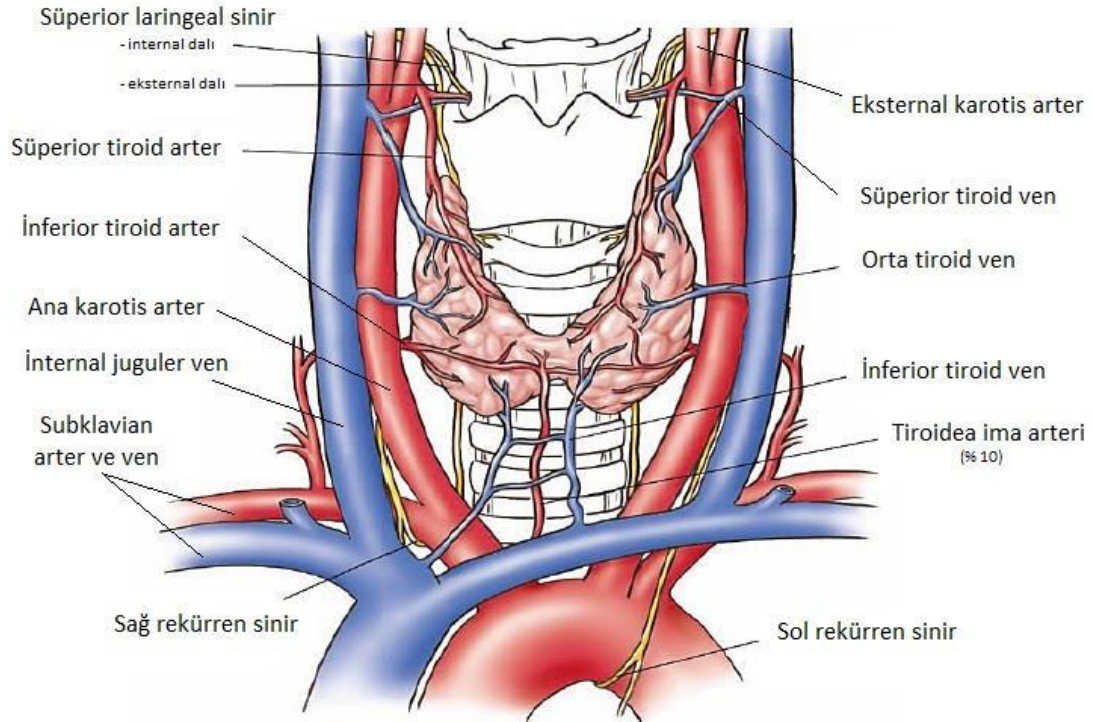
Tiroid kapsülü içinde geniş kapiller pleksuslar bulunur. Kapiller pleksusları drene eden damarlar inferior, orta ve superior tiroid venlerini oluşturur. Bunlar internal juguler veya innominate venlere katılır. Eşleştirilmiş inferior tiroid venleri trakeanın ön tarafında uzanır ve innominat venlere boşalmadan önce birbirleriyle serbestçe anastomoz yapar. Tiroidektomi veya trakeotomi sırasında potansiyel bir kanama kaynağı oluştururlar (29,30).

Tiroid bezinin lenfatikleri genellikle venlerle birlikte drene olur. Superior ve medial tiroid venleriyle birlikte hareket edenler sırasıyla superior ve medial derin servikal zincir düğümlerine boşalır. İnferior tiroid damarları ile drene olan lenfatikler alt derin servikal zincir nodlarına ve supraklaviküler, pretrakeal ve prelarengeal nodlara boşalır. Ayrıca, lenf düğümlerinden geçmeden doğrudan subklavyen vene drene olan lenfatikler de tanımlanmıştır (29,30).

Tiroid bezine yakın mesafede bulunan iki sinir, superior laringeal sinirin eksternal dalı (SLSED) ve RLS'dir. Her ikisi de tanımlanmalı ve korunmalıdır.

RLS ve SLSED larinksin işlevinden sorumlu ana sinirlerdir. İkisi de çift taraflıdır. RLS açık ara en önemli sinirdir ve krikotiroid hariç tüm intrinsik laringeal kasların motor fonksiyonunu innerve eder. Alt larinksten gelen duyuşal liflerin yanı sıra trakea ve özofagustan gelen minör motor ve duyuşal lifleri de taşır. RLS'nin tek taraflı yaralanması ipsilateral vokal kord paralizisine yol açar ve tipik semptomlar ses kısıklığı ve vokal yorgunluk gibi ses şikayetlerinden aspirasyona kadar değişir. Bilateral RLS yaralanması ve ardından bilateral vokal kord paralizisinde ise trakeostomi gerektirebilir. SLSED krikotiroid kasları innerve eder ve ses tonu ile gerginliğine katkıda bulunur. SLSED hasarı, yüksek ses perdesi, vokal projeksiyon ve hacim elde etmede zorluklara yol açar (12).

RLS'ler asimetriktir. Soldaki sinir, arcus aortadan geçtiğı yerde vagustan çıkar. Rekürren sinir daha sonra aortanın etrafında dönerek o taraftaki tiroid bezinin posteriorundaki trakeoözofageal olukta yükselir ve larinkse girer. Sağ rekürren laringeal sinir vagustan çıkar ve bu sinir sağ subklavyan arterin anteriorundan geçer. Rekürren sinir daha sonra arterin etrafında dolandır ve trakeoözofageal olukta, tiroid bezinin posteriorunda yükselerek krikotiroid artikülasyonun ve tiroid kıkırdağının inferior kornusunun arkasından larinkse girer (30).



Şekil 2.3. Tiroid Bezinin Damar ve Sinir Anatomisi(24)

2.5. TİROID BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid yaklaşık %90 oranında inaktif tiroid hormonu veya tiroksin (T4) ve %10 oranında aktif tiroid hormonu veya triiyodotironin (T3) üretir. İnaktif tiroid hormonu periferik olarak ya aktive tiroid hormonuna ya da alternatif bir inaktif tiroid hormonuna dönüştürülür (32).

T3, vücuttaki birçok organ ve dokuyu etkilemekten sorumludur, bu da özetle metabolik hızı ve protein sentezini artırma etkisidir. Parafoliküler hücreler veya C hücreleri, kalsitonin üretimi ve salgılanmasından sorumludur. Kalsitonin, kan kalsiyum seviyelerini düşürmek ve kalsiyum homeostazını korumak için paratiroid hormonuna zıt etki eder (33,34).

Tiroid bezi, üç tane olan iyodotironinlerin üretiminden sorumludur. Birincil salgı ürünü, triiyodotironin veya T3'ün bir prohormonu olan inaktif tiroksin veya T4'tür. T4, karaciğer ve böbrekler gibi yüksek kan akışı olan dokularda tip 1 deiyodinaz tarafından periferik olarak T3'e dönüştürülür. Beyinde T4, glial hücreler tarafından üretilen tip 2 deiyodinaz tarafından aktif T3'e dönüştürülür. Üçüncü iyodotironin ters (reverse) T3 veya rT3 olarak adlandırılır. rT3 inaktiftir ve T4 üzerinde tip 3 deiyodinaz aktivitesi ile oluşur (32).

Bu iyodotironinler tiroglobulin ve iyottan oluşur. Tiroglobulin, tiroid hücrelerinin kendi içinde bazalden apikale doğru amino asitlerden oluşur. Tiroglobulin daha sonra foliküler lümene salgılanır ve burada iyot ile enzimatik olarak birleştirilerek iyotlu tiroglobulin oluşturulur. Bu iyotlu tiroglobulini içeren endozomlar daha sonra lizozomlarla birleşerek tiroglobulini ortaya çıkan tiroid hormonundan enzimatik olarak serbest bırakır. Tiroid hormonları daha sonra hücreden salınırken, kalan tiroglobulin deiyodine edilir ve daha sonra kullanılmak üzere geri dönüştürülür (35,36).

Tiroid hormonlarının etkileri

- Pozitif kronotropik ve inotropik etki eder. Bu sayede kardiyak output, atım hacmi ve istirahat kalp hızını artırır. Aktif tiroid hormonu, miyokardiyal hücre içi kalsiyumu artırarak, kasılma kuvvetini ve hızını artırır. Aynı zamanda deri, kas ve kalp damarlarını genişleterek periferik vasküler direncin azalmasına neden olurken, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktivasyonu yoluyla kan hacmini artırır.

- Mitokondriyal ayrışma proteinlerinin tiroid hormonu aktivasyonu yoluyla, bazal metabolizma hızı (BMH), oksijen tüketimi ve ısı üretimi yükselir. Glikoz ve yağ asidi alımı ve oksidasyonu da artar ve bu sayede termojenez artar. Hipertiroidizmdeki ısı intoleransı termojenezdeki bu artıştan kaynaklanır. Artan termojenezin telafisi de kan akışı, terleme ve ventilasyondaki artışlar yoluyla tiroid hormonu tarafından sağlanır.

- Aktif tiroid hormonu, arteriyel oksijen konsantrasyonunu uyararak, istirahat solunum hızı ve dakika ventilasyonunu normalleştirir. T3 ayrıca eritropoietin ve hemoglobin üretimini de uyarır ve gastrointestinal sistem yoluyla folat ve kobalamin emilimini teşvik ederek dokulara oksijen iletimini destekler.

- T3, fetal büyüme merkezlerinin gelişiminden ve doğumdan sonra lineer kemik büyümesi, endokondral kemikleşme ve epifiz kemik merkezi olgunlaşmasından sorumludur. Ayrıca T3, yetişkinde kemiğin yeniden şekillenmesini ve hücre dışı bağ dokusunda mukopolisakkaritlerin ve fibronektinin bozulmasını taklit eder.

- T3 hormonu, sinir sistemini uyararak uyanıklığı, tetikte olmayı ve dış uyaranlara karşı duyarlılığı artırır. Ayrıca tiroid hormonu, periferik sinir sistemini etkileyerek periferik reflekslerin, gastrointestinal tonusun ve hareketliliğin artmasına yol açar.

- Tiroid hormonu, üreme sağlığı ve diğer endokrin organların işleyişinde de önemli bir rol oynar. Hem yumurtlama döngüsünü hem de spermatogenezi düzenleyerek, erkeklerde ve kadınlarda normal üreme fonksiyonlarının devam etmesini sağlar. Ayrıca, tiroid hormonu hipofiz bezinin işlevlerini düzenler; büyüme hormonu üretimi ve salınımını teşvik ederken, prolaktin üretimi ve salınımını inhibe eder. Buna ek olarak, aktif tiroid hormonu, böbrek kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak, bazı ilaçlar da dahil olmak üzere birçok maddenin böbrekler tarafından temizlenmesini hızlandırabilir (32,37).

2.6. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodüllerinin çoğu asemptomatiktir. Yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma öyküsü ve aile öyküsü gibi faktörlere bağlı olmakla beraber, bu nodüllerin sadece %5-15'i malign olabilir. Bu nedenle, gereksiz cerrahi işlemlerden ve olası komplikasyonlardan kaçınmak için değerlendirme sırasında önemli olan nokta, tiroid

fonksiyonunu etkileyen nodüllerin, semptomatik nodüllerin ve kanser riski taşıyan nodüllerin tespit edilerek tedavi edilmesidir. Ultrason bulguları ve İİAB sonuçları, tiroid nodülünün cerrahi müdahale gerekip gerekmediği konusundaki kararı belirlemede önemli faktörlerdir. Ayrıca, moleküler biyobelirteç analizlerinin, İİAB sonuçlarının doğruluğunu artırmak için kullanılabileceği öne sürülmektedir (38).

Tiroid nodüllerinin oluşumunda hem benign sebeplerin hem de agresif seyreden malignite durumlarının etkili olduğu bilinmektedir. Bu sebeple, hastaların geçmişlerinin ve fiziksel muayenelerinin özellikle malignite şüphesi uyandırıcı belirtilere odaklanması gerekmektedir. Genellikle hastalar, boyunlarında hissedilebilen büyük bir nodül veya diğer sağlık nedenleriyle yapılan testler sırasında rastgele tespit edilen nodülle doktora başvurumaktadırlar. Fizik muayenede tek bir nodül algılanan hastaların yarısından çoğunda ultrasonla birden fazla nodül saptanmaktadır. Ultrasonla belirlenen nodüllerin sadece küçük bir kısmı palpe edilebilir. Tek nodülün kanser olasılığı, çoklu nodüllerin bulunduğu durumlara göre daha yüksek olabilir. Ancak, tek bir nodül içeren bir tiroid beziyle ilgili toplam kanser riski, çoklu nodüllerin toplam riskiyle benzer bir seviyededir. Tesadüfi olarak pozitron emisyon tomografisi ile tespit edilen nodüllerin oranı düşüktür, ancak bu nodüllerin kanser riski son derece yüksektir. Dolayısıyla, bu nodüllerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (39).

Anamnez ve fizik muayenede kanser riskini artıran önemli faktörler arasında şunlar bulunmaktadır:

- Geçmişte baş-boyun bölgesine maruz kalınmış radyasyon
- Kemik iliği nakli için vücuda uygulanan toplam radyasyon
- Nodülde hızlı büyüme, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı şikayetleri
- Erkek cinsiyet
- 20 yaş altı veya 70 yaş üstü olmak
- Ailede medüller tiroid kanseri veya çoklu endokrin hastalık öyküsü
- Aile geçmişinde differansiye tiroid kanseri öyküsü
- 4 cm'den büyük nodül varlığı (malignite riski %19,3)

- Nodülün elle sert ve hareketsiz hissedilmesi
- Boyun lenf bezlerinde eşlik eden büyümelerin bulunması
- Vokal kordlarda paralizi tespiti (38,40,41)

Bir hastanın tiroid nodülüyle ilgili değerlendirmesinde kullanılabilecek birçok tahlil yöntemi bulunmaktadır. Tiroid uyarıcı hormon seviyesi ölçümü, ultrason ve gerektiğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi temel ve önemli incelemeler arasındadır. Ayrıca sintigrafi, genetik testler (BRAF, RAS gibi), immunohistokimyasal testler (galaktin-3 gibi), elastografi, MRG (manyetik rezonans görüntüleme), BT (bilgisayarlı tomografi) ve PET (pozitron emisyon tomografisi) görüntüleme gibi ek tanı yöntemleri de mevcuttur (38).

2.6.1. Kan Testleri

Bir hastada tespit edilen tiroid nodülünde, nodülün fonksiyonlarının değerlendirilmesi için öncelikle tiroid stimule edici hormon (TSH) seviyesi ölçülür. Eğer TSH seviyesi düşükse, hipertiroidi durumunu daha iyi anlamak için total veya serbest T4 ve total T3 seviyelerine bakılır. Bu durum, tek başına tiroid nodülü bulunan hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve benign hiperfonksiyon gösteren bir adenomu düşündürür. TSH seviyesi düşük olan hastalarda nodülün fonksiyonunu değerlendirmek için Teknesyum99-m perteknetat veya iyot-123 ile tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Hiperfonksiyon gösteren bir nodül (sıcak nodül), nadiren malignite içerdiği için sitolojik değerlendirme gerekli olmayabilir. Sintigrafide soğuk veya ılık nodül tespit edilirse ultrason yapılmalı ve şüpheli bulgular varsa ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilebilir. Serumdaki yüksek TSH seviyesi, tiroid nodülündeki artmış malignite riski ile ilişkilendirilmiştir (42). Nodül bulunan bir hastada serum TSH seviyesi normal veya yüksekse ve ultrasonda şüpheli bulgular varsa ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilir. Tiroid nodüllerinde tiroglobulin ve tiroid antikorları değerlendirme için kullanılmaz. Tiroglobulin seviyesi genellikle papiller tiroid kanserlerinin izlenmesinde önem taşır (38,40,42).

2.6.2. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonu, tiroid nodüllerinin tespiti ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu invazif olmayan ve ekonomik prosedür,

nodüllerin boyutları, yapısı ve tiroid bezindeki değişiklikler hakkında bilgi sağlar. Günümüzde kullanılan parlaklık modu (B-mode) ultrason ve yüksek frekanslı dönüştürücüler sayesinde, 2 ila 3 mm boyutundaki küçük lezyonlar bile tespit edilebilmektedir, bu da hangi tiroid nodüllerinin klinik olarak önemli olduğunu belirlemede yardımcı olmaktadır. Yapılan araştırmalar, tiroid ultrasonunun benign ve malign lezyonlar arasındaki farkı ayırt etme yeteneğini incelemiş ve gereksiz invazif prosedürlerin kullanımını önlemeye çalışmıştır. Sonuç olarak, birkaç ultrason özelliğinin malign potansiyeli işaret edebileceği tespit edilmiştir. Mikrokalsifikasyonlar, düzensiz veya mikrolobüle konturlar, hipoekeojenite ve artmış intranodüler vaskülarite bağımsız malignite risk faktörleri olarak öne çıkmıştır. Bu şüpheli özellikler yüksek özgüllük ile karakterize edilse de nispeten düşük duyarlılıkları nedeniyle pozitif tahmin değerleri düşmektedir (38,40,42–45).

2017'de American College of Radiology (ACR) komitesi, nodülleri sınıflandırmak için bir standart yayınladı. TIRADS (thyroid imaging reporting and data system) adı verilen bu standart, yaygın kabul gören ve meme görüntülemesinde kullanılan ACR'in Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemine benzer bir şekilde modellenmiştir. Bir nodülün ultrason özelliklerine göre, daha şüpheli görünen nodüllere daha fazla puan verilir. Bu puanların toplamı nodülün 5 farklı kategoriye yerleştirilmesine neden olur:

1. Benign
2. Şüpheli değil
3. Minimal şüpheli
4. Orta derecede şüpheli
5. Malignite için yüksek şüpheli

Toplam puanlar nodülün TIRADS seviyesini belirler, bu da TIRADS 1 (TR1-benign) ile TIRADS 5 (TR5- yüksek malignite şüphesi) arasında değişir. İİAB veya ultrason takibi için öneriler, nodülün TIRADS seviyesine ve maksimum çapına dayanmaktadır. Daha düşük boyut sınırları da TIRADS 3 (TR3), TIRADS (TR4) ve TR5 nodüllerinde ultrason takibi önermek için belirlenmiştir, bu da muhtemelen benign ve/veya klinik olarak önemsiz olan lezyonlarda tekrarlayan ultrason

muayenelerini sınırlamaktadır. Diğer grupların da önerilerine uygun olarak, komite sıklıkla yalnızca şüpheli görünen nodüllere 1 cm'den büyükse biyopsi yapılmasını önermeye çalışmıştır. Ayrıca, TR-3 nodülleri için biyopsi yapılmasını yalnızca 2,5 cm veya daha büyükse ve TR-4 nodülleri için 1,5 cm veya daha büyükse önermişlerdir (46).

Tablo 2.1. ATA 2015 Kılavuzuna Göre Tiroid Nodülleri İçin İİAB Rehberi

Sonografik Patern	Ultrason Bulguları	Tahmini Malignite Riski	Biyopsiyi Düşün (İİAB Boyut Sınırı, En Büyük Boyut)
Yüksek şüphe	Solid hipoekoik nodül veya kısmen kistik nodülün solid hipoekoik komponentinin aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olması: Düzensiz kenarlar (infiltratif, mikrolobüle), mikrokalsifikasyonlar, geniş şekilden daha uzun, küçük ekstrüvizif yumuşak doku bileşenli rim kalsifikasyon-ları, ekstratiroidal uzanım kanıtı	>%70-90	≥1 cm ise İİAB önerilir
Orta şüphe	Mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal uzanım veya geniş şekilden daha uzun olmayan, düzgün kenarlı hipoekoik solid nodül	%10-20	≥1 cm ise İİAB önerilir
Düşük şüphe	İzoekoik veya hiperekoik solid nodül veya eksantrik solid alanları olan kısmen kistik nodül, mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar veya ekstratiroidal uzanım olmadan veya geniş şekilden daha uzun	%5-10	≥1,5 cm ise İİAB önerilir
Çok düşük şüphe	Düşük, orta veya yüksek şüphe paternlerinde tanımlanan sonografik özelliklerden herhangi biri olmayan spongiform veya kısmen kistik nodüller	<%3	≥2 cm'de İİAB düşün İİAB olmadan gözlem de makul bir seçenektir
Benign	Tamamen kistik nodüller (solid bileşen yok)	<%1	İİAB yok

2.6.3. Tiroid Elastografisi

Elastografi, yeni geliştirilen ve tiroid nodüllerinin malignite potansiyelini belirlemede umut verici bir yöntemdir. Doku sertliğini değerlendirmek için kullanılan elastografi, malignite belirteci olabilen bir tekniktir. Renk skalası, kalitatif bir yöntem olup "strain indeksi" ölçümü gibi kantitatif parametreler kullanılmaya başlanmıştır. Elastografi özellikle foliküler lezyonlar ve sonuçları belirsiz olan nodüller için faydalı olabilir. Elastografinin etkinliği, kalsifiye nodüller, kistik lezyonlar ve multilobüler guatr gibi durumlarda azalmaktadır. Tekniğin dezavantajları arasında standardizasyon sorunları, karotis pulsasyonundan etkilenme, uygulayan kişinin baskısının değişken olması ve nodül çapı 3 cm'den büyükse yeterli baskı uygulanamaması sayılabilir. Shear Wave Elastografi için uygulayıcı bağımlılığının olmadığı bildirilmiştir. İleride daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olsa da elastografi, İİAB yapılacak nodüllerin seçiminde umut veren bir tanı yöntemi olabilir (42,47).

2.6.4. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, tiroid bezi ve vücudun herhangi bir yerindeki tiroid dokusunu görselleştiren bir inceleme yöntemidir. Sintigrafide genellikle Teknesyum-99m ve İyot 123 kullanılırken özel durumlarda İyot-131 tercih edilebilir. Bu inceleme yöntemi, nodülün fonksiyonunu belirlemek için kullanılırken nodül büyüklüğünü ölçme amacıyla kullanılmaz. Günümüzde tiroid nodüllerini değerlendirmede sintigrafinin endikasyonu, serum TSH seviyesinin normalin altında olduğu hastalardır. Özellikle multinodüler guatrda, İİAB öncesinde hipoaktif nodüllerin belirlenmesinde de kullanılabilir. Sintigrafik görünümlere göre tiroid nodülleri sıcak, soğuk ve ılık nodül olarak sınıflandırılır. Sıcak (hiperaktif) nodüller, çevredeki dokuya göre daha yoğun aktivite tutumuna sahiptir ve tüm nodüllerin sadece %5'ini oluşturur. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr, sıcak nodüller olarak nitelendirilir ve hipertiroidiye neden olabilir. Malignite oranı %1'in altındadır. Soğuk (hipoaktif) nodüller ise etraf dokuya göre aktivite tutumunu göstermeyen ve tüm tiroid nodüllerinin %80-85'ini oluşturan nodüllerdir. Bu nodüllerin yaklaşık %10'unun malign olma ihtimali vardır. Genellikle soğuk nodüller arasında, kolloid ve dejenere nodüller, tiroid adenomları, kistik ve nekrotik nodüller, enflamatuvar değişiklikler ve tiroid kanserleri bulunmaktadır. Ilık (normoaktif) nodüller ise, nodül dışındaki dokularla benzer

aktivite seviyesine sahip olan ve tüm tiroid nodüllerinin %10'unu oluşturan nodüllerdir. Ilık nodüllerin malignite riski genellikle soğuk nodüllerle aynı kabul edilir (39,45,47).

2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tiroid nodüllerinin ilk değerlendirilmesinde nadiren tercih edilen yöntemlerdir. Bilgisayarlı tomografi, tiroid bezinin üç boyutlu görüntülenmesine yardımcı olur. Ancak her iki yöntemin de substernal bölgeye uzanan ve çevre yapılar üzerinde baskı oluşturabilen guatr vakalarının değerlendirilmesinde %100 hassasiyet sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca tiroid kanserinin çevre yapılarla invazyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi sırasında iyot içeren kontrast maddelerin kullanımının özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişilerde hipertiroidizmi tetikleyebileceği ve sintigrafi ile radyoaktif iyot tedavisini 1-2 ay süreyle engelleyebileceği ileri sürülmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye kullanılan gadolinyum radyoizotoplarının tiroid dokusu tarafından tutulumunu etkilemediği bilinmektedir (39,45,47).

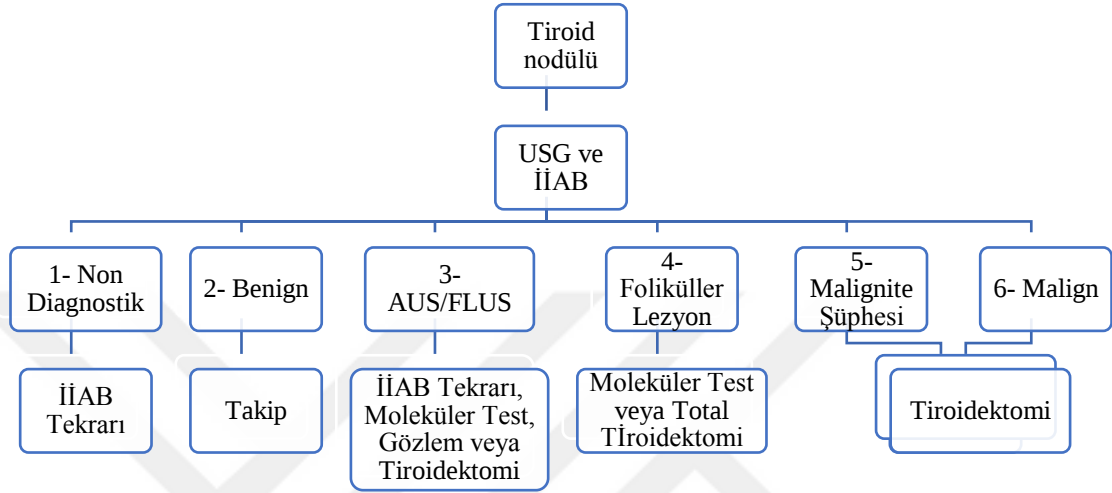
2.6.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB, dünya genelinde elli yıldan fazla süredir yaygın olarak uygulanmaktadır. Tek bir tiroid nodülü klinik pratiğin sıkça karşılaştığı durumlardan biridir ve kadınlarda erkeklere göre dört kat daha sık görülür. Tiroid kanseri de kadınlarda daha yaygındır. Klinik olarak palpe edilebilen solid tiroid nodülleri çoğunlukla multinodüler guatrda bulunan baskın nodüllerdir. Kanser soliter nodüllerde daha yaygın olduğundan, bütün soliter tiroid nodülleri şüpheyile karşılanır (18).

İnce iğne aspirasyon sitolojisinin avantajı daha hızlı, daha az travmatik ve ekonomik olmasıdır. Komplikasyon neredeyse hiç yoktur ancak, tanısız hatalar olabilir. Klinisyenler, radyologlar ve sitopatolog/patologlar arasındaki teşhis farkının en aza indirilmesi için Bethesda tiroid sitopatolojisi raporlama sistemi şu anda en popüler ve dünya çapında kabul görmüş raporlama sistemi olarak değerlendirilmektedir. Tiroid İİAB'sinin altı tanı kategorisi vardır ve malignite riskine özel bir vurgu yapılmaktadır (18,44,47).

Ulusal Kanser Enstitüsü Tiroid İnce İğne Aspirasyonu Bilimin Durumu Konferansı ("Bethesda Konferansı") aşağıdaki sitolojik sınıflandırma şemasını önermektedir:

Tablo 2.2. Bethesda Skorlaması (48)



Tablo 2.3. Bethesda Skorlamasına Göre Nodüllerin Malignite Riski (42)

ATA	Açıklama	Beklenen malignite riski (%)
Bethesda 1	Tanısal olmayan	1-4
Bethesda 2	Benign	0-3
Bethesda 3	Önemi belirsiz atipi (AUS) ya da önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS)	5-15
Bethesda 4	Foliküler neoplazm (FN) ya da FN şüphesi	15-30
Bethesda 5	Malignite için şüpheli	60-75
Bethesda 6	Malign	97-99

AUS/FLUS kategorisi, ikna edici bir şekilde benign olmayan ancak foliküler neoplazmın kesin özelliklerine sahip olmayan ve malignite açısından yüksek derecede şüpheli olmayan lezyonları içerir.

Sitolojik sonuçlar AUS/FLUS ise, sonuçlar genellikle belirsiz olarak adlandırılır. Belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin değerlendirilmesi ve yönetimi ayrıca gözden geçirilmektedir.

AUS/FLUS tiroid nodülü için, İİAB tekrarı, moleküler test veya her ikisi de yapılmazsa ya da sonuçsuz kalırsa, klinik risk faktörlerine, sonografik paternine ve hasta tercihine bağlı olarak tanısal cerrahi eksizyon uygulanabilir (49–51).

2.6.7. Moleküler Testler

Önceden, tekrar aspirasyonda doğrulanan belirsiz sitolojik sonucu olan hastaların çoğuna tanısal tiroid cerrahisi (genellikle lobektomi) uygulanırdı. Ancak, çoğu hasta (%75-95) sonuçta benign olduğu doğrulanan nodül için ameliyat edilmiştir. Belirsiz İİAB sonuçlarının moleküler testlerle değerlendirilmesindeki iyileşme, daha iyi risk sınıflandırması yapılmasını sağlar ve tanısal tiroid cerrahisi ihtiyacını azaltır (52,53).

İİAB aspiratlarının moleküler karakterizasyonu ve tanı için şu anda üç moleküler yaklaşım vardır (52,53):

- Mikro RNA tabanlı sınıflandırma

- Malignite ilişkili mutasyon analizleri (54)

- Moleküler sınıflandırma için yüksek yoğunluklu genomik verilerin kullanımı (bir genomik dizileme sınıflandırıcısı) ThyroSeq v3 ve Afirma Genomik Sıralama Sınıflandırıcılarının (GSS) malignite için negatif prediktif değeri %96 olarak değerlendirilmiştir (55).

Belirsiz sitoloji için moleküler testlerin rutin kullanımı, nodülde düşük malignite riski ile ilişkili bir mutasyon varsa, lobektomi hala seçilebileceğinden, tamamlayıcı tiroidektomi (radyoaktifiyot uygulamasını kolaylaştırmak için) gerektirecek hasta sayısını da azaltabilir. BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARG ve RAS mutasyonları, Bethesda 3 ve 4 lezyonlarda gereksiz cerrahi tedaviyi önlemek açısından kullanılabilir. FTK ve PTK'de en sık BRAF, RAS mutasyonları, RET/PTC ve PAX8/PPARG re-aranjmanları görülmekte iken, diferansiye tiroid kanserlerinde TERT promotor mutasyonları ve TP53 mutasyonları kötü diferansiye tiroid kanserlerine göre daha nadir görülür. Kötü prognoz ile ilişkilidir. BRAF mutasyonu

%100, TERT, RET/PTC, RAS%40-70 tiroid kanseriyle ilişkilidir. BRAF mutasyonu, PTK hastalarında %45 oranında pozitif bulunan agresif bir tümör belirteçidir. RET mutasyonu PTK’de %40 oranında bulunur. RAS mutasyonu PTK’de %10, FTK’de ise %40-50 oranında bulunur (54,56).

2.7. TİROİD NEOPLAZMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Tablo 2.4. Foliküler Epitel Kaynaklı Tiroid Tümörleri Risk Sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü 2022) (56)

Benign tümörler	Düşük riskli neoplaziler	Malign neoplaziler
-Tiroidin foliküler nodüler hastalığı (FNH) -Foliküler tiroid adenomu (FA) -Papiller organizasyon gösteren foliküler tiroid adenomu -Tiroidin onkositik adenomu (OA)	-Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invazif foliküler tiroid neoplazisi (NİFTP) -Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri -Hyalinize trabeküler tümör (HTT)	-Foliküler tiroid karsinomu (FK) -Papiller tiroid karsinomunun invazif kapsüllü foliküler varyantı -Papiller tiroid karsinomu (PTK) -Tiroidin onkositik karsinomu (OK) -Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı anaplastik olmayan tiroid karsinomu -Anaplastik tiroid karsinomu (ATK)

Foliküler epitel kaynaklı kanserlerin %85’ini Papiller tiroid kanseri (PTK), %12’sini foliküler tiroid kanseri (FTK) ve %3’ten daha azını ise anaplastik tiroid kanseri oluşturur. Diferansiye kanserler olarak kabul edilen PTK ve FTK’ne sahip hastalar çok sayıda biyolojik farklılığa rağmen genellikle benzer şekilde tedavi edilir.

Çoğu anaplastik (undiferansiye) kanser, diferansiye kanserlerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Anaplastik tiroid kanserinin tedavisi ayrıca gözden geçirilmiştir (57).

Parafoliküler C hücreleri kaynaklı medüller tiroid kanseri (MTK) vardır. Multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromunun bir parçası olarak veya izole ailesel MTK olarak ailesel olabilir (58,59).

Tiroidin diğer tümörleri ise aşağıdaki şekilde sıralanır:

- Miks Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar- Tiroidin Tükruk Bezi Tipi Karsinomları

1. Mukoepidermoid Karsinom
2. Tükruk Bezi Tipi Sekretuar Karsinom

- Belirsiz Histogenezli Tiroid Tümörleri

1. Eosinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom
2. Kribriform Morular Tiroid Karsinomu

-Tiroid içinde timik tümörler

1. Timomalar
2. Timus Benzeri Elementleri Olan İgisi Epitelyal Tümör
3. Timik Karsinomlar

-Embriyonel tiroid tümörleri (tiroblastoma) (56)

2.8. Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler

Fizyolojik koşullarda miyeloid seri hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşması kemik iliğinde tamamlanır. Bu hücreler daha sonra fonksiyon gösterecekleri yerleşik dokuya veya inflamasyon alanlarına göç ederler (60). Kronik inflamasyon ve doku tamiri benzeri süreçler tümör mikroçevresinin karakteristik özellikleri arasında yer alır. Buradan salgılanan çeşitli sitokin, kemokin veya büyüme faktörleri (örneğin; M-CSF, GM-CSF, PGE2, VEGF, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi) hematopoezi uyarak miyeloid hücre üretiminin artmasına neden olur. Ancak, bu hücreler olgunlaşmalarını tam olarak tamamlamadan dolaşıma katılırlar; yetersiz immün

uyarım ve/veya immün baskılama yaparak özellikle inflamatuvar yanıtları sekteye uğrattırır. İmmün yanıtları çeşitli stratejiler ile düzenleme fonksiyonuna sahip bu hücreler MKBH olarak adlandırılmaktadır (61,62). MKBH'ler T lenfositlerin antijen tanıma ve dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitelerini sınırlandırır, doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin aktivasyonunu azaltır. Diğer taraftan, salgıladığı IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler ile düzenleyici T hücre (regulatory T cell, Treg) ve M2 makrofaj dönüşümünü destekler. Bu sayede, anti-tümör immün yanıtları sekteye uğrattır ve tümör hücrelerine karşı tolerans gelişmesine neden olur. Sitokinler dışında temel olarak, G-MKBH'ler reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS) üreterek antijene özgül T hücre yanıtlarını baskılar. M-MKBH'ler ise nitrik oksit üretimi, arginin ve sistein amino asitlerinin tüketimi ile baskılayıcı etkisini gösterir (60–63).

Kemik iliği, aktivitesinin büyük bir kısmını nötrofil üretimine ayırır. Dolaşımdaki miyeloid lökositlerin %50-70 kadarını bu miyeloid hücreler oluşturur. Nötrofiller, ürettikleri sitokinler, anti-mikrobiale maddeler, reaktif oksijen türleri ve fagositoz yetenekleri sayesinde mikroorganizmalara karşı en erken ve güçlü cevap veren hücreler arasında yer alırlar. Diğer lökositlere kıyasla, dolaşımdaki nötrofiller yarı ömürleri kısa (6 saat–5 gün), olgunlaşma basamağının son evresinde ve transkripsiyonel aktivitesi düşük hücreler olarak bilinir (61,64). Ayrıca, dokuya geçiş sonrasında bir daha kan dolaşımına çıkmadıkları kabul edilmektedir. Bu nedenle, nötrofillerin heterojenitesi diğer immün hücrelere göre daha az ilgi çekmiş ve ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Diğer taraftan, çevresel uyaranların değişimi ve büyüme/farklılaşma faktörleri miyeloid hücrelerde heterojen ve plastik karakterlere neden olabilmektedir. İnflamasyon alanında bulunan sitokinler, patojen-ilişkili moleküler desenler, hasar-ilişkili moleküler desenler ve diğer çevresel faktörler apoptozu engelleyerek nötrofillerin yaşam süresini uzatan mekanizmaları tetikler. Kronik inflamasyon sürecinde açığa çıkan faktörlerin nötrofillerin hayatta kalışını uzattığı ve fonksiyonlarını hastalığın seyrini kötüleştirecek yönde etkiler. Yarı-ömrü uzamış, çeşitli inflamatuvar sinyaller varlığında üretilmiş ve bu sinyallere maruz kalmaya devam nötrofillerin fenotipik ve fonksiyonel olarak başkalaşması ve dolayısıyla heterojeniteye neden olma ihtimali artar. Örneğin, sadece G-CSF, GM-CSF, IL-1, IL-6 gibi hematopoez ve inflamasyonla ilgili sitokinler değil, aynı

zamanda bulundukları ortamda maruz kaldıkları metabolitler ve oksijen düzeyleri nedeniyle de farklı özelliklerde nötrofil alt-popülasyonları gözlemlenmektedir. Ancak, nötrofil mRNA içeriği diğer lökositlere kıyasla 10-20 kat azdır ve hücre bazında de novo protein sentezinin sınırlı olması daha az protein değişkenliği gözlenmesine neden olur. İnflamatuvar sinyallere cevaben, nötrofil-kaynaklı moleküllerin konsantrasyonundaki ve çeşitliliğindeki artış düşünüldüğünde, heterojenitenin mikroçevreden kaynaklanan sinyallere veya aktivasyona neden olan ajanlara bağlı olduğu söylenebilir. Gerek fizyolojik gerekse patolojik koşullarda nötrofillerin immünfentip, morfoloji ve fonksiyon açısından heterojenlik gösteren farklı alt-popülasyonlar barındırdığını vurgulayan pek çok bilgiye rastlanmaktadır. Farklı hastalıklarda doku veya dolaşımda keşfedilen ve 13 ayrı yaklaşım ile belirlenen nötrofil alt-popülasyonu bu hücrelerin heterojen olma kapasitesini vurgular niteliktedir. Diğer taraftan bu alt-popülasyonların birbiri ile örtüştüğü durumlar da söz olabilmektedir. Bu alt-popülasyonlar patojen mikroorganizmalara karşı savunma, T lenfosit yanıtlarının desteklenmesi veya baskılanması, anjiyogenez ve yara iyileşmesinin desteklenmesi gibi alternatif ve birbirine zıt fonksiyonlara sahip olabilmektedir (62–67).

MKBH'ler, fare tümör modellerinde etkili bir şekilde karakterize edilmiştir. Bu hücreler, tümörlü farelerin dalak, periferik kan ve karaciğer gibi hematojen organlarında birikim gösterir ve tümör mikroçevresinde bulunarak immün baskılayıcı etkiye sahiptirler. Aynı şekilde, ağır tümör yüküne sahip insan kanser hastalarından alınan periferik kan örneklerinde de benzer düzenleyici miyeloid hücrelerin arttığı gösterilmiştir. Ancak, farelerde ve insanlarda MKBH'ler farklı yüzey belirteçleri ile tanımlanmaktadır. Farelerde kullanılan belirteçler MKBH'lerin tutarlı bir şekilde tanımlanmasını sağlarken; insanlarda ise kanser türlerine veya kronik inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak MKBH immünfenotipi heterojenlik gösterebilir. Bu durum, bu baskılayıcı hücrelerin diğer normal miyeloid hücreler tarafından da taşınan yüzey moleküllerine sahip olmasıyla MKBH'lerin standartize ve güvenilir bir şekilde tanımlanmasını zorlaştırmaktadır (60–62,68).

Kemik iliği kaynaklı immün baskılayıcı hücreler 1970'lerin sonlarından beri tümör taşıyan farelerde tanımlanmıştır. Bu hücreler miyeloid kökenlidir ve başlangıçta baskılayıcı makrofajlar olarak karakterize edilmiştir (69,70). Başlangıçta "miyeloid

baskılayıcı hücreler" veya "olgunlaşmamış miyeloid hücreler" olarak adlandırılmalarına rağmen, bu farklılaşmamış miyeloid hücrelerin kökenini ve işlevini daha iyi yansıtmak için daha doğru bir şekilde "miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler" veya MKBH olarak yeniden adlandırılmışlardır (71). MKBH, myeloid seriden kaynaklanan olgunlaşmamış hücrelerin, ortak fonksiyonel ve fenotipik özellikleri paylaşan heterojen popülasyonlarından oluşur. Periferik kanda ve pankreas kanseri de dahil olmak üzere solid tümörlü hastaların tümör mikroçevresinde artmış prevalansla gözlenirler (72). MKBH ayrıca enfeksiyon, enflamatuvar hastalık, sepsis ve travmatik şok gibi birçok patolojik durumda da çoğalmakta ve T hücresi yanıtlarını düzenlemeye yardımcı olmaktadır. MKBH başlangıçta antitümör bağışıklık üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle takip edilmiş olsa da araştırmacılar, tümör büyümesini ve metastaz oluşumunu teşvik etmek gibi bağışıklık sisteminden bağımsız olarak kanser biyolojisi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceklerini öğrenmişlerdir (73,74). Ayrıca, bu hücre grubunun kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi mevcut antitümör stratejilerinin etkinliğini azalttığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, MKBH'ler kanser tedavisi için potansiyel terapötik hedefler olarak kabul edilmektedir. MKBH'leri hedef alan tedavi stratejileri, tek başına veya diğer antikanser tedavilerle birlikte uygulandığında hem klinik öncesi çalışmalarda hem de klinik deneylerde umut verici sonuçlar göstermiştir (6,7,75).

İnsan dolaşımındaki MKBH'ler tam kandan, normalde yoğunluk gradyanı santrifüjlemesini takiben izole edilir ve akış sitometrisi kullanılarak en az üç farklı alt kümeye (granülositik PMN- MKBH, monositik M- MKBH ve miyeloid öncü benzeri E-MKBH) ayrılır. İnsan MKBH'sini izole etmek ve karakterize etmek için değişken izolasyon prosedürleri, antikor panelleri ve geçit stratejileri kullanılmaktadır. Bu çalışmada da üç MKBH alt grubu kapsamlı şekilde incelenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar bilgilendirilip hastalardan onam formu alındıktan sonra, hasta patoloji materyalleri rutin patolojik incelemeler tamamlandıktan sonra, periferik kanlar da kontrol grubu da dahil olmak üzere rutin testler sonrası temin edilmiştir. Hastalara tarafımızca ek bir tıbbi girişim uygulanmamıştır.

Bu çalışmada, tiroid nodülü olup İİAB sonrası Bethesda skorlaması yapılan ve cerrahiye karar veren hastaların periferik kanlarında ve nodül dokularında eş zamanlı olarak myeloid kökenli baskılayıcı hücre çalışılmıştır. Cerrahi sonrası nodülden alınan taze doku örneği ve periferik kan örneği aynı gün Hacettepe Onkoloji Enstitüsü'nde çalışılmıştır.

Tüm olguların çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibidir;

-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tiroid nodülü/kanseri nedeniyle opere edildikten sonra aynı gün içinde patolojik spesmenlerinin aynı hastanenin patoloji kliniğinde değerlendirilmesi

-Klinik ve histopatolojik olarak tiroid İİAB ile Bethesda sınıflaması olan olgular

-18 yaş ve üzeri hasta olmak

-Patoloji spesmenlerinin kullanımı açısından ve rutin tetkikler için verilmiş periferik kan tetkiklerinin sonuçlarının tekrar değerlendirilmesi için bilgilendirilmiş hasta onam formu vermiş olan kişiler

-Hastane arşiv ve bilgi sisteminde çalışma için gerekli yeterli bilgisine ulaşılabilir olması

Nisan 2021 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı arasında verilerinin toplanıp Hacettepe Üniversitesi

Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı ile elde edilen veriler analiz edilmiştir.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı olarak yapılan çalışmada hastane bilgi ve arşiv sisteminden hasta dosyalarının taranması ve çalışma verilerinin kayıt altına alınması sonrasında çalışmanın ilerlemesinin ve elde edilen verilerin ortak ve güncel olarak değerlendirilebilmesi için çalışmaya katılan araştırmacılar ayda en az 1 kere bir araya gelerek toplantı yapmış ve bu toplantılarda çalışmadaki ilerlemelerinin tartışılmıştır.

Tiroid nodülü/kanseri dışında başka herhangi bir malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. ETİK KURUL

Tez konusu; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı tarafından, Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 08.04.2021 tarih ve 46418926 sayılı akademik kurul kararına istinaden onaylanmıştır. Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun (TUEK) 01.07.2021 tarih ve 10 numaralı toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir. Ayrıca 09.06.2022 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) koordinatörlüğü onayıyla proje desteği alınmıştır.

3.3. İN VİTRO YÖNTEMLER

3.3.1. Tiroid Patoloji Örneğinde ve Periferik Kanda Bulunan Monositik ve Granülositik Hücrelerin İzolasyonu ve Fenotipik Karakterizasyonu

-Fenotip analizi ve monosit ve granülosit hücrelerin saflaştırılması:

Kan örneklerinden granülosit hücrelerce zengin fraksiyonun elde edilmesi amacıyla Ficoll 1119 ve monositik içeren periferik kan mononükleer hücre fraksiyonunu elde etmek için de aynı anda 1077 yoğunluk gradient ayırmaması yapılmıştır. Tiroid örnekleri ise önce steril bir kap içerisinde hücrelerin dökülmesini sağlayacak şekilde ezilecek, 40 µm por açıklığına sahip naylon filtrelerden süzülecek ve daha sonra Ficoll 1119 ve 1077 yoğunluk gradient ayırmamasına tabii tutulmuştur.

Bu işlem sonrasında toplanan hücreler CD33, CD11b, HLA-DR, CD15, CD66b, Lin (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56), CD10, PD-L1, LOX-1 gibi lökosit belirteçlerine karşı üretilmiş monoklonal antikorlar ile farklı kombinasyonlar halinde (uygun floresan kanalları dikkate alınarak) işaretlenmiştir. Saflaştırma aşamasının veriminin artırılması amacıyla bazı nötrofil belirteçlere (örneğin, CD33 veya CD66b) göre manyetik-aktif hücre ayırıştırma (magnetic-activated cell sorting, MACS) işlemi ile zenginleştirildikten sonra analizler akım sitometri yöntemi ile çift lazer sayesinde çok renkli tespit yapabilen FACS Aria II cihazı ve FACS Diva (Becton Dickinson, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının total lökosit sayımları da alınarak monositik ve granülositik hücrelerin oranı yanında, ml kan veya mg tiroid dokusu başına düşen net sayısı da hesaplanmıştır. Ayırıştırılan hücreler yine aynı cihazda değerlendirilecek ve izole edilen hücrelerin saflığının >%96 olması durumunda ayırıştırma başarılı sayılmış ve deneylere devam edilmiştir.

-Akım Sitometri

Hücreler ilgili analizlerde adı geçen moleküllere özgül ve çeşitli florokromlarla konjuge antikorlar ile işaretlenmiştir. Pozitif hücre yüzdesi uygun izotipik kontrol antikoru ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Gerektiğinde, pozitif boyanan hücrelerin ortanca floresan yoğunluğu (median fluorescence intensity, MFI) değerleri de hesaplanmıştır. Akım sitometri analizleri FACS Aria II cihazı ve FACS Diva yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

-Morfolojik analiz:

İmmünofenotip analizi sonucunda belirlenen ve özellikle kontrol ve hasta grupları arasında farklılık olduğu belirlenen miyeloid hücre tipleri FACS yöntemi ile ayırıştırıldıktan sonra sitospin işlemi (50xg, 3 dk.; Hettich Universal 320) ile lam üzerine püskürtülmüştür. Hücreler May-Grünwald Giemsa boyası ile boyanacak ve morfolojik açıdan ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

3.3.2. Tiroid Dokusu ve Periferik Kanda Bulunan Monositik ve Granülositik Hücrelerin Fonksiyonel Açıdan İrdelenmesi

- Proliferasyon deneyi:

Sağlıklı donörlerden EDTA'lı tüplere toplanacak 15 ml kan steril RPMI medyum ile 1:1 oranında seyreltilecek ve Ficoll 1077 yoğunluk ayırmaması yöntemine göre mononükleer hücre fazı toplanmıştır. Toplanan periferik kan mononükleer (PKM) hücreleri %10 fetal buzağı serumu (FBS), %1 penisilin/streptomisin ve %1 L-glutamin içeren RPMI1640 kültür ortamına (tam RPMI kültür ortamı) alınmıştır. PKM hücreleri (dolayısı ile T lenfositler de) eFluor-670 boyası ile (5 uM) işaretlenmiş ve 72 saat boyunca ve tiroid kanseri hastalarından veya sağlıklı kontrollerden saflaştırılan nötrofiller ile ko-kültürü gerçekleştirilmiştir. Nötrofiller ve PKM hücreleri 0.125:1, 0.25:1, 0.5:1, 1:1 oranlarında T hücreleri uyarıcı koşullar altında (anti-CD3 antikorlu varlığında, 25 ng/ml) 96 kuyulu kültür plaklarına ekilemiştir. Ayrıca, gerektiği durumlarda, anti-CD3 ve anti-CD28 (2 µg/ml) uyarımı, uyarıcı mAb ile de desteklenmiştir. Kültür sürecinin sonunda hücreler toplanacak ve akım sitometri analizi ile eFluor-670 floresan yoğunluğuna göre hücre çoğalması belirlenmiştir. Ayrıca, ko-kültür periyodunun sonunda toplanan hücreler, anti-CD4 ve anti-CD8 antikorları ile işaretlenerek sırasıyla yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin çoğalma durumu akım sitometri analizleri ile ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Analizler FACS Aria II akım sitometri cihazı ve FACS Diva yazılımı ile (Becton-Dickinson, ABD) yapılmıştır.

-ELISA yöntemi:

Saflaştırılan nötrofiller ile gerçekleştirilen ko-kültürlerden 24. ve 72. saatlerde süpernatantlar toplanacak ve ELISA deneylerinde kullanılacaktır. IFN-γ ELISA kitleri ile üretici firmaların önerdiği koşullarda deneyler yapılmıştır. Kısaca, ilgili molekül konsantrasyonunun belirlenebilmesi için ayrı ELISA kuyucuklarına kit içeriğinde bulunan standartlar hazırlanarak “standart eğri” oluşturulmuştur. İnkübasyon ve yıkama işlemlerini takiben, sekonder antikor eklenecek, yeniden inkübasyonu ve yıkama işlemleri yapılmıştır. Spesifik bağlanmanın ölçülebilmesi amacıyla renklendirici substrat eklenmiş, inkübasyon süresinin sonunda reaksiyon durdurulmuş ve plak okuyucu (Spectramax Plus, Molecular Devices, ABD) ile renk değişimi

değerlendirilmiştir. IFN- γ düzeyinde bir fark görülmemesi durumunda T lenfosit yanıtlarına aracılık eden IL-2 ve TNF- α gibi diğer sitokinlerin de analizi gündeme gelmiştir.

-ROS ve NO üretimi analizi:

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) immatür monositik ve granülositik hücrelerin immün yanıtları baskılama mekanizmaları arasında yer alır. Ayrıca bu moleküllerin üretimi miyeloid hücrelerin olgunlaşma düzeyi ile de yakından ilişkilidir. Elde edilen hücreler ROS analizi için, 5-(and-6)-carboxy-2',7'-dichlorofluorescein diacetate (1 μ M, H2-DCF-DA); NO analizi için, 4,5-diaminofluorescein-diacetate (2 μ M, DAF-2DA) floresan probaları ile işaretlenmiştir, 37°C de inkübasyonun ardından hücreler buz üzerine alınarak akım sitometri ile 488nm dalga boyunda analiz edilmiştir. Maksimum ROS ve NO üretim kapasitesinin belirlenmesi amacıyla hücrelerin phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA, 0.8 μ M) ile de uyarıldığı koşullarda deneyler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ortalama floresan yoğunlukları (mean fluorescence intensity, MFI) kullanılarak "ROS ve NO üretim indeksleri" hesaplanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırma kapsamında gerçekleştirilen tüm deneyler dublike çalışılarak en az 3 kez bağımsız olarak tekrarlanmıştır. Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi (ANOVA ve post-hoc analizleri, Ki-kare ve/veya Student's-t testleri) SPSS version 22.0 yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

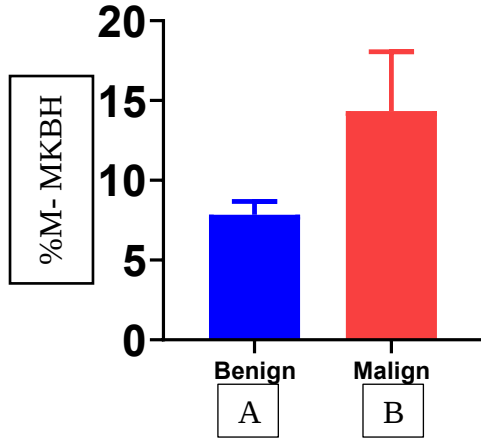
4. BULGULAR

Bu çalışmaya tiroid nodülü nedeniyle ameliyat edilen toplam 71 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 49'u kadın, 22'si erkektir. Ortalama hasta yaşı 49.4 olup, tüm hastalar 18 yaşından büyüktür. En küçük hasta yaşı 18, en büyük hasta yaşı 67'dir. Hastaların preoperatif İİAB'leri Bethesda sistemine göre; 4 hasta tanısal olmayan yayma (Bethesda 1), 14 hasta benign (Bethesda 2), 21 hasta AUS/FLUS (Bethesda 3), 1 hasta foliküler neoplazi şüphesi (Bethesda 4), 16 hasta malignite şüphesi (Bethesda 5), 15 hasta malign (Bethesda 6) olarak sınıflanmıştır. Hastaların postoperatif histopatolojileri ise 35 hasta benign, 36 hasta malignite ile uyumlu olarak raporlanmıştır. Malign hastaların ise 30'u PTK, 3'ü MTK, 3'ü FTK olarak raporlanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Bilgileri

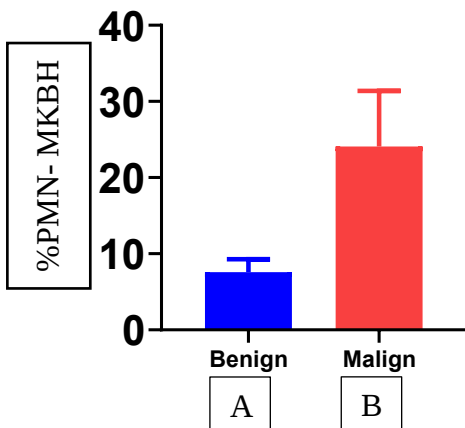
Tüm Hastalar		
Cinsiyet		
	Kadın	49
	Erkek	22
		%69
		%31
Yaş		
	Ortalama hasta yaşı	49.4
	En düşük	18
	En yüksek	67
İİAB sonucu (Bethesda skoru)		
	Tanısal olmayan yayma (1)	4
		%5,63
	Benign (2)	14
		%19,72
	AUS/FLUS (3)	21
		%29,58
	Foliküler neoplazi şüphesi (4)	1
		%1.41
	Malignite şüphesi (5)	16
		%22.54
	Malign (6)	15
		%21.13
Histopatoloji		
	Benign	35
		%49,30
	Malign	36
		%50,70
	Papiller ca	30
		%83,33
	Medüller ca	3
		%8,33
	Foliküller ca	3
		%8,33

Tablo 4.2. AUS/FLUS Hasta Grubunda Kandaki M-MKBH Oranları



A sütunu post operatif patoloji sonucu benign çıkan hastaları, B sütunu ise post operatif patoloji sonucu malign çıkan hastaların dağılımını göstermektedir. Bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. $p=0,0431$ olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Çift kuyruklu p değeri kullanılmıştır ($t=2,086$, $df= 42$). Ortalama sütun A= 7,839, Ortalama sütun B=14,34; (Ortalamlar arası fark B - A) $\pm$ SEM = $6,498 \pm 3,115$) (%95 güven aralığı= 0,2127/12,78) (R kare=0,09391) varyansları karşılaştırmak için F testinde $F=12,23$; $DFn=16$, $Dfd =26$) $p<0,0001$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

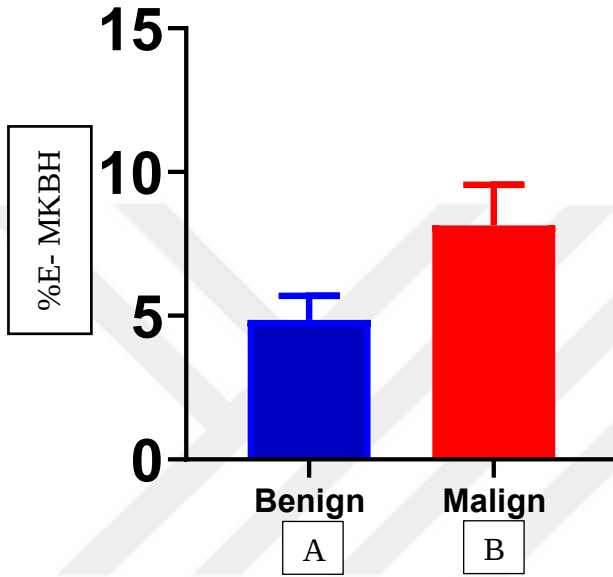
Tablo 4.3. AUS/FLUS Hasta Grubunda Kandaki PMN-MKBH Oranları



A sütunu post operatif patoloji sonucu benign çıkan hastaları, B sütunu ise post operatif patoloji sonucu malign çıkan hastaların dağılımını göstermektedir. Bağımsız

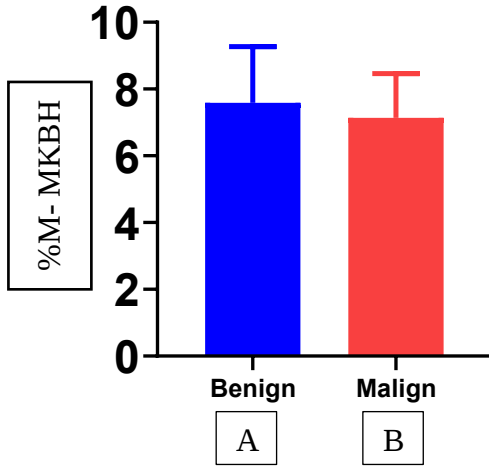
örneklem t testi uygulanmıştır. $p=0,0131$ olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Çift kuyruklu p değeri kullanılmıştır ($t=2,738$, $df=19$). Ortalama sütun A= 7,588, Ortalama sütun B=24,10; (Ortalamalar arası fark B - A) $\pm$ SEM = $16.51 \pm 6,030$) (%95 güven aralığı= 3,888 to 29,13) (R kare=0,2829) Varyansları karşılaştırmak için F testinde $F=11,49$, $DFn=7$, $Dfd =12$) $p=0,0004$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.4. AUS/FLUS Hasta Grubunda Kandaki E-MKBH Oranları



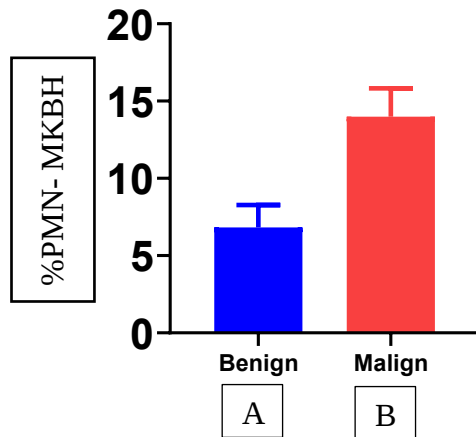
A sütunu post operatif patoloji sonucu benign çıkan hastaları, B sütunu ise post operatif patoloji sonucu malign çıkan hastaların dağılımını göstermektedir. Bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. $p=0,0650$ olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çift kuyruklu p değeri kullanılmıştır ($t=1,905$; $df=35$). Ortalama sütun A= 4,857, Ortalama sütun B=8,140, (Ortalamalar arası fark B - A) $\pm$ SEM = $3,283 \pm 1,724$) (%95 güven aralığı= -0,2159 / 6,783) (R kare=0,09393) Varyansları karşılaştırmak için F testinde $F=3,354$; $DFn= 19$, $Dfd =16$) $p=0,0180$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.5. AUS/FLUS Hasta Grubunda Tümör Doksundaki M-MKBH Oranları



A sütunu post operatif patoloji sonucu benign çıkan hastaları, B sütunu ise post operatif patoloji sonucu malign çıkan hastaların dağılımını göstermektedir. Bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. $p=0,8350$ olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çift kuyruklu p değeri kullanılmıştır ($t=0,2098$, $df=37$). Ortalama sütun A= 7,587, Ortalama sütun B=7,134, (Ortalamalar arası fark B - A) $\pm$ SEM = $-0,4531 \pm 2,159$) (%95 güven aralığı= $-4,829 / 3,922$) (R kare=0,001188) Varyansları karşılaştırmak için F testinde $F=1,683$, $DFn=19$, $Dfd =18$) $p=0,2750$ olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

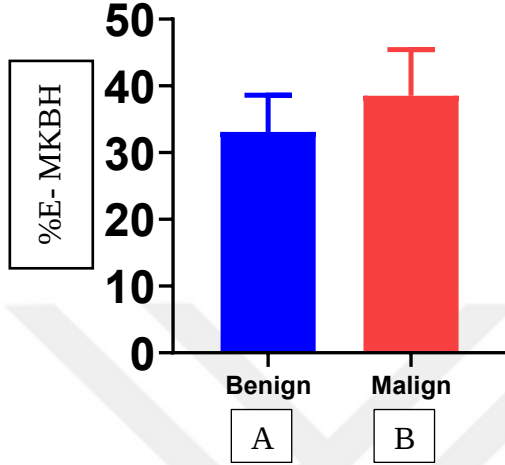
Tablo 4.6. AUS/FLUS Hasta Grubunda Tümör Doksundaki PMN-MKBH Oranları



A sütunu post operatif patoloji sonucu benign çıkan hastaları, B sütunu ise post operatif patoloji sonucu malign çıkan hastaların dağılımını göstermektedir. Bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. $p=0,0296$ olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Çift kuyruklu p değeri kullanılmıştır ($t=2,222$; $df=68$). Ortalama sütun A= 6,831, Ortalama

sütun B=14,00, (Ortalamlar arası fark B-A) $\pm$ SEM = 7,165 $\pm$ 3,225) (%95 güven aralığı=0,7300 / 13.60) (R kare=0.06768) Varyansları karşılaştırmak için F testinde F=4,620, DF_n=51, Df_d =17) p=0,0011 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.7. AUS/FLUS Hasta Grubunda Tümör Doksundaki E-MKBH Oranları



A sütunu post operatif patoloji sonucu benign çıkan hastaları, B sütunu ise post operatif patoloji sonucu malign çıkan hastaların dağılımını göstermektedir. Bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. p=0,5405 olup, istatistiksel olarak anlamsızdır. Çift kuyruklu p değeri kullanılmıştır (t=0,6179, df=37). Ortalama sütun A= 33,11, Ortalama sütun B=38,53, (Ortalamlar arası fark B- A) $\pm$ SEM = 5,425 $\pm$ 8,780) (%95 güven aralığı= -12,36 to 23,21) (R kare=0,01021) Varyansları karşılaştırmak için F testinde F=1,486, DF_n=18, Df_d =19) p=0,3993 olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Tablo 4.8. AUS/FLUS Hasta Grubunda, Nodül Kandaki MKBH Yüzdelерinin İstatistiksel Bulguları

Değişkenler	Benign ortalama $\pm$ SS	Malign ortalama $\pm$ SS	p değeri
%M-MKBH	7,839 $\pm$ 3,115	14,34 $\pm$ 6,498	0,0431
%PMN-MKBH	7,588 $\pm$ 6,030	24,10 $\pm$ 16,51	0,0131
%E-MKBH	4,857 $\pm$ 1,724	8,140 $\pm$ 32,83	0,0650

Tablo 4.9. AUS/FLUS Hasta Grubunda, Nodül Dokusundaki MKBH Yüzdelерinin İstatistiksel Bulguları

Değişkenler	Benign ortalama $\pm$ SS	Malign ortalama $\pm$ SS	p değeri
%M-MKBH	7,587 $\pm$ 2,159	7,134 $\pm$ -0,453	0,835
%PMN-MKBH	6,831 $\pm$ 3,225	14,00 $\pm$ 7,165	0,0296
%E-MKBH	33,11 $\pm$ 8,78	38,53 $\pm$ 5,425	0,540

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın hipotezi, malign tiroid nodülü olan hastaların periferik kan ve tümör dokularında saptanan MKBH alt grup oranlarının, benign nodülü olan hastalara göre daha yüksek olduğudur.

Çalışmamızda, AUS/FLUS hasta grubunun periferik kanında ve nodül dokularında MDSC alt gruplarının, malign olan hastalarda benign olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamıza, belirsiz sitolojiye sahip nodüller de dahil olmak üzere, tiroid nodülü nedeniyle tiroidektomi yapılan 71 hasta dahil edilmiştir. Hastaların preoperatif Bethesda skorlamaları ve post operatif patoloji sonuçları kapsamlı şekilde analiz edilmiştir. Preoperatif İİAB sonucu AUS/FLUS olan grubun, periferik kanlarından analiz edilen PMN-MKBH ve M-MKBH alt gruplarında, post operatif patoloji sonuçları malign çıkanlarda benign çıkanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). E-MKBH alt grubunda ise $p=0,065$ değeri saptanıp anlamlı sonuç elde edilememiştir. Aynı hasta grubunun tümör dokularından analiz edilen PMN-MKBH alt grubunda post operatif patoloji sonuçları malign çıkanlarda benign çıkanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). E-MKBH ve M-MKBH alt gruplarında ise $p>0,05$ saptanıp istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Çalışmamızda M-MKBH ve PMN-MKBH alt gruplarının maligniteyi öngörmede önemli olduğu, E-MKBH alt grubunun ise belirgin bir ilişki göstermediği görülmüştür.

İnsanlardaki eşdeğer MKBH'ler sağlıklı bireylerde periferik kan mononükleer hücrelerinin ~%0,5'ini oluştururken, renal hücreli karsinom ve kolorektal karsinom gibi kanser hastalarında dolaşımda 10 kat daha yüksek bir seviyeye sahiptir (76). İnsan MKBH alt gruplarının tanımlanması ve izolasyonu, bu olgunlaşmamış hücrelerin heterojen özellikleri nedeniyle zordur (77–79). Farklı insan kanserlerindeki MKBH alt gruplarında önem arz eden çeşitlilikler olduğu gözlenmektedir. Birçok çalışma, farklı MKBH alt gruplarını karakterize ederek, kanser ilerlemesiyle klinik bir korelasyon kurmak için kanser hastalarının tümör mikroçevresini değil, yalnızca periferik kan örneklerini incelemiştir. Tümör mikroçevresi, tümörle ilişkili sitokinler ve

immünoşüpresif hücreler açısından zengin bir kaynaktır ve insan MKBH'lerinin fenotiplerini ve işlevlerini tanımlamak ve bunları kanserlerin klinik ilerlemesiyle ilişkilendirmek için incelenmelidir (76,80). Bu çalışmada yalnızca periferik kan değil, eş zamanlı olarak tümör dokusundan da MKBH analizi yapılmıştır. Çalışmamızın AUS/FLUS hasta grubunda, periferik kan ve nodül dokusundan çalışılan PMN-MKBH oranlarının ikisi de istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (PK $p=0,013$, TM $p=0,029$). Bu sayede tümör mikroçevresinde MKHB'lerin etkinliği hastalardan alınan periferik kan örnekleri ile ilişkilendirilebilecektir.

Tiroid nodülleri sık görülen bir endokrinolojik patolojidir ve İİAB şu anda en doğru tanısal yöntemdir ancak invaziftir ve zaman, özel ekipman ve tekrarlanabilirliği suboptimal olan sitopatolojik bir değerlendirme gerektirir (81). Tiroid nodüllerinin tanısında radyolojik bulgular da büyük önem taşımaktadır, İİAB sonucu benign olmasına rağmen yüksek ultrasonografik risk taşıyan hastalardan İİAB tekrarı yapılması sıklıkla önerilir (82).

Ek testler tanısal doğruluğu artırabilir ancak yetersiz kalmaktadır (83,84) ve ameliyat öncesinde tiroid nodülünün oluşturduğu riski belirlemek için gelişmiş yöntemlere ihtiyaç duyulmaya devam etmektedir (85).

Tiroid karsinomu yönetiminde ATA 2015 kılavuzlarının yayınlanmasından bu yana, birçok yeni kavramsal ve kanıta dayalı veri ortaya çıkmıştır. Biyoinformatik analizler, yapay zeka çalışmaları, moleküler belirteçlerin de içinde olduğu bu yeni kavramlar, hastaların risk sınıflandırmasının daha da optimize edilmesine ve tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlamaktadır (86–93).

İdeal bir DTK biyobelirteci, belirsiz veya foliküler lezyonlarda sitolojiye yardımcı olabilir ve ameliyat sonrası gözetimde görüntüleme yöntemlerini tamamlayabilir.

Özellikle Bethesda 3 ve 4 nodüller üzerine yürütülen bazı çalışmalar, 'önemi belirsiz' olarak adlandırılan ve malignite riski taşıyan bu grup hastanın gereksiz cerrahi işleminden kaçınılmak üzere tümör yükünün önceden öngörülmesinin önemini vurgulamaktadır. Literatürde, belirsiz patolojisi (Bethesda 3-4) olan hastalarda yüksek Tg seviyelerinin DTK, özellikle de foliküler ve Hurthle hücre çeşitleri ile korele olduğunu gösterilmektedir (94–96). Tg ve DTK riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren

en büyük prospektif çalışmada, en yüksek Tg seviyelerine sahip hastalarla DTK arasında yüksek bir korelasyon gözlenmiştir. Bu durum, uzun süreli yüksek Tg seviyelerinin bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği sonucuna varmaktadır (94). Bu gözlemler, DTK patogeneğinde Tg için olası bir rolü vurgulamaktadır, ancak özgüllük ve duyarlılık ideal değildir.

Nodül sitolojisi AUS/FLUS olan hastalarda, RAS, BRAF ve PAX8/PPAR γ mutasyonların saptanması kanser riskini yükseltir. Bu da birçok hastada İİAB tekrarlanması ve cerrahi tedavinin gecikmeden uygulanmasını sağlayabilir. Tüm mutasyonlar açısından negatif olan AUS/FLUS sitolojisine sahip nodüllerde kanser riski yaklaşık %7'dir (97–100). Bizim çalışmamıza dahil edilen AUS/FLUS sitolojisine sahip 21 hastanın 14'ünün post operatif sitolojisi benign olarak raporlanmıştır. Bu sonuç, hastaların %60'ına gereksiz cerrahi işlem uygulanmış olabileceğini düşündürmektedir. AUS/FLUS hasta grubunun periferik kanlarından analiz edilen M-MKBH ve PMN-MKBH oranlarında ise post operatif sitoloji sonucu malign olan hastalarda benign olanlara göre yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre hastaların periferik kanlarından yapılacak olan MKBH analizi ile hastaları gereksiz cerrahiden korumak mümkün görünmektedir.

BRAF, RAS veya RET genlerinin mutasyonları PTK vakalarının yaklaşık %70'inde bulunur (101,102). Abdullah ve ark., yaptıkları literatür taramasında RET, BRAF ve RAS mutasyonlarının ve proteomik analizlerin PTK tanısında ayırt edici olabileceğini göstermişlerdir (101,103,104). Ancak, henüz tanı aşamasındaki bu gelişmeler, malignite şüphesi olan lezyonlarda daha belirgin, BRAF V600E'nin değerlendirilmesinin foliküler lezyonlarda değeri yok gibi görünmektedir. Bu bulgular cesaret vericidir ancak önemi belirsiz lezyonların tanısı sorununu tam olarak ele almamaktadır (93,105). RAS testine ilişkin sonuçlar daha az cesaret vericidir. Clinkscales ve ark., belirsiz nodülleri olan 1025 hasta üzerinde yaptıkları bir meta-analizde, RAS mutasyon durumunun düşük duyarlılık nedeniyle klinik yönetimi değiştirme olasılığının düşük olduğu sonucuna varmıştır (106). Moleküler biyobelirteçlerin kılavuzlara gimesi ile, maliyet analizi yapıldığında düşük sosyoekonomik durumdaki ülkelerde kullanışlı biyobelirteçler olmaları ve rutin kullanıma girmeleri mümkün görünmemektedir (107). Hastaları gereksiz cerrahiden

korumak için daha düşük maliyetli yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Periferik kandan yapılacak MKBH analizi ise hem moleküler testlerden daha az maliyetli olup hem de hastaların tümör yükünü öngörebilecek bir biyobelirteç olabilmektedir.

TSH'nin düşük özgüllüğü ve seviyelerini etkileyen birçok faktör olması nedeniyle tümör biyobelirteci olarak kullanılması oldukça düşük bir ihtimaldir (108).

Duyarlılık ve özgüllükle ilgili yayınlanmış veriler göz önüne alındığında, TSHR mRNA, şüpheli lezyonların preoperatif değerlendirmesinde tek başına bir inceleme olarak standart İİABnin yerini almaya aday görünmemektedir. Bununla birlikte, belirsiz lezyonların değerlendirilmesinde uygulanmasının bir rolü olabilir. TSHR mRNA'nın, preoperatif olarak tanı konmuş foliküler lezyonlarda maligniteyi saptamada %76 duyarlılığı ve %96 özgüllüğü mevcuttur. Ancak, aynı araştırmacı grubunun daha sonraki bir çalışmasında, lezyonların Bethesda sınıflandırmasına bağlı olarak (Bethesda III-V dahil edilmiştir) duyarlılık %33-%79 arasında değişmiştir. Her iki çalışmada da USG'nin eş zamanlı uygulanması duyarlılığı yüksek derecede artırmış ancak özgüllüğü azaltmıştır. Negatif prediktif değerler yüksek olmakla beraber (%86-%95), pozitif prediktif değerler önemli ölçüde değişmiştir (%24-%88). Bu bilgiler doğrultusunda, negatif TSHR mRNA ve USG sonuçlarının maligniteyi güvenilir bir şekilde dışlayabileceği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, pozitif sonuçların yorumlanması zayıf özgüllük nedeniyle daha zordur (94,109–112).

Tiroid kanserinde dolaşımdaki miRNA'ların ölçümü yeni bir araştırma alanıdır ve şimdiye kadar çok umut verici sonuçlarla birkaç hedef tanımlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, referans verilen çalışmaların tümü sınırlı örneklem büyüklüklerinde ve belirli etnik popülasyonlarda gerçekleştirilmiştir. İlk sonuçları doğrulamak için daha büyük ölçekli çalışmalar gereklidir (113–120).

Kanserde immün modülasyonun mekanizmasını anlamak, daha etkili tedavi yöntemleri belirlemek için çok önemlidir. MKBH'ler, kanserin ayırt edici özelliklerinden biri olan kronik enflamasyonla ilişkili olarak gelişen heterojen bir miyeloid hücre popülasyonudur. Gerçekten de MKBH'ler, T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin antikanser işlevlerini güçlü bir şekilde inhibe ettikleri ve çeşitli diğer tümör destekleyici etkiler gösterdikleri tümör mikroçevresinde birikirler. Ortaya çıkan kanıtlar, MKBH'lerin başta immünoterapiler olmak üzere kanser tedavilerine

karşı dirence de katkıda bulunduğunu göstermektedir. Güncel çalışmalarda artık MKBH'lerin kanser tedavisi için de önemi vurgulanmaktadır (121,122). Tang ve arkadaşları, pankreatik duktal adenokarsinoma hastalarında yüksek MKBH seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (123). MKBH'ler birçok kanserin oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkilidir, ancak spesifik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. MKBH'ler ile ilgili düzenleyici mekanizmalarının araştırılması, MKBH'leri hedef alan gelecekteki immüno-terapiler için teorik bir temel sağlamaya yardımcı olacaktır (124). MKBH tümör mikroçevresinin 'kraliçe arısıdır'. MKBH'ler hastanın bağışıklık sisteminden kanseri koruyan, tümörü immünoterapiye dirençli hale getiren ve tümörün ilerlemesine olanak sağlayan hücrelerdir. MKBH'lerin ortadan kaldırılması kanser tedavisine yanıt oranlarını ve hasta sağkalımını iyileştirmelidir (125).

MKBH'ler anjiyogenezi teşvik ederek, immün yanıtları inhibe ederek ve osteoklastogenezi indükleyerek kemik metastazı progresyonunda da önemli bir rol oynar. MKBH'ler, çeşitli mekanizmalar yoluyla immünosupresyonu indükler. Kemik metastazı nişi (BMN) içinde MKBH'ler tümör, stromal ve kemik hücreleriyle karmaşık etkileşimlere girerek karmaşık bir düzenleyici ağ oluşturur. MKBH'lerin biyolojik aktiviteleri BMN içindeki mikroçevre tarafından düzenlenir. Li ve ark., MKBH'lerin immün baskılama, anjiyogenezi teşviki ve kemik yıkımı yoluyla kanser hücresi sağkalımını ve büyümesini etkileyerek kemik metastazındaki kritik rolünü vurgulamıştır (126). MKBH düzenleyici mekanizmalarının ve ilaç tasarımı ve tedavi modaliteleri gibi yenilikçi terapötik yaklaşımların araştırılması, kanser tedavisi için umut verici beklentiler sağlamaktadır.

Araştırmalar MKBH'lerin meme kanserinin ilerlemesinde kilit rol oynadığını öne sürmüştür, ancak altta yatan mekanizma hala bilinmemektedir (127,128). Meme kanseri hücreleri granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi çeşitli sitokinler salgılar; bunlar hematopoez ve miyeloid hücre farklılaşması üzerinde sistemik etkiler göstererek MKBHlerin gelişimini teşvik eder. Alshetaiwi ve ark., meme kanseri ile ilişkili MKBH'lerin moleküler özelliklerini yaygın olarak kullanılan fare modeli ile saptamaya çalışmışlardır (129).

İlk tanımlanmalarından bu yana, MKBH'ler kanser, enflamasyon ve bulaşıcı hastalıklardaki immünopatolojik rollerini aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapan araştırmacılar tarafından önemli ölçüde dikkate alınmıştır. Buna ek olarak, MKBH'lerin kanser immünoterapisine dirençte ana hücrel araçlar olduğu kabul edilir ve immün tabanlı kanser tedavisine cevabı tahmin etmek için gelecekte potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebilir (130). Casetta ve arkadaşları, mevcut kanser immünoterapilerinde önemli bir potansiyel hücrel direnç mekanizması olan MKBH'nin gelecekteki analizine rehberlik edecek birkaç teknik ve analitik yönü vurgulamışlardır (131,132).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, MKBH analizlerinin AUS/FLUS grubu hastalarda cerrahi kararların verilmesinde güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Periferik kandan yapılacak olan MKBH analizi, daha az invazif ve maliyet açısından daha uygun bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

Kotwall ve ark., yaptıkları 32 hastalık cohort çalışmasında, foliküler tiroid kanseri TNM evre 3 ve 4 hastalarda anlamlı yüksek MKBH seviyeleri saptamışlar, takipte ise ATA yüksek riskli ve uzak metastazlı olanlarda da benzer ancak anlamlı olmayan bir eğilim gözlemlemişlerdir (133).

Xu ve ark., anaplastik tiroid kanserinde düşük MKBH seviyelerinin yüksek sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ($p=0,056$) (134).

Angell ve ark., DTK nedeniyle opere olacak 50 hastadan, ameliyat öncesi toplanan periferik kanda MKBH düzeylerini analiz ederek, dolaşımdaki MKBH seviyeleri ile histopatolojik tanı, evre ve tedavi sonrası kalıcı hastalık varlığını karşılaştırmışlardır. Ortalama CD11b+MKBH düzeyleri TNM evresi yükseldikçe doğrusal olarak artmıştır ($p < 0.01$) (spesifite 0,91, sensitivite 0,72). Çalışmadaki amaç tiroid nodüllerinde malignite için tanısal bir test olarak dolaşımdaki MKBH seviyelerini değerlendirmektir (6). Bilindiği kadarıyla, kanser hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çok sayıda çalışmaya rağmen, şüpheli bir lezyonda müdahale öncesinde benign malign ayrımı yapabilmek için MKBH düzeylerini özel olarak analiz eden hiçbir çalışma yoktur (118,122). Bu çalışma, maligniteyi tespit etmek ve minimal invazif ve klinik olarak uygulanabilir bir test kullanarak hastalığın boyutunu ve kalıcılık riskini tahmin etmek için dolaşımdaki bir immün hücre popülasyonunun

kullanıldığını göstermiştir. MKBH analizinin yalnızca ilk tanı için değil, tedaviden sonra hastalığın takibi için de yararlı olacağına dair araştırmalar yapılabilir (7). Her ne kadar bu çalışma dolaşımdaki MKBH seviyelerinin DTK hastalarında yüksek saptandığını vurgulasa da belirsiz sitolojiye sahip nodüller ayrı olarak araştırılmamıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların sadece periferik kanlarından MKBH analizi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda hem periferik kandan hem tümör dokusundan eş zamanlı MKBH alt grupları analiz edilmiştir. Bu da tümör mikroçevresindeki MKBH'ler ile kanser yükü arasında klinik korelasyonun öngörülmesi konusunda umut vadetmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda belirsiz sitolojiye sahip hastalar da alt grup olarak araştırılmış ve analiz edilmiştir. Geniş bir seride çalışılması açısından bizim çalışma sonuçlarımız yeterli veri sunmaktadır. MKBH; periferik kandan bakılması az maliyetli, güvenli ve hastanın tümör mikroçevresinden bilgi veren veri sunabilecek olan bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Periferik kandan geniş bir seri ile malignite ayrımı için bir cut off değeri belirlenebilir.

Literatürde MKBH'lerin çeşitli kanser türlerindeki rolü vurgulanmış olsa da tiroid nodüllerinde bu hücrelerin analizi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamız, MDSC alt gruplarının hem periferik kan hem de tümör dokusunda incelendiği ve malignite öngörüsünde istatistiksel anlamlılık gösteren ilk çalışmalardan biridir.

Daha geniş hasta grupları ve uzun dönem izlem çalışmaları ile MKBH analizlerinin klinik uygulanabilirliği artırılabilir. MDSC oranları için klinik olarak uygulanabilir cut-off değerlerinin belirlenmesi sonrasında bu değerler tanısal süreçlerde yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabilir. Tiroid nodülü olan hastalarda özellikle belirsiz sitolojiye sahip olan hasta grubunda ikinci İİAB yapmak yerine periferik kandan MKBH analizi ile, tanı konulabilir ve tümör yükü öngörülebilir. Bu sayede komplikasyon riski azalmış ve gereksiz cerrahiden kaçınılmış olabilecektir.

Gelecek çalışmalarda, daha geniş örneklem grupları ile yapılacak uzun dönem izlem çalışmaları, MKBH düzeylerinin tanısal ve prognostik değerlerini daha net bir şekilde ortaya koyabilir. Ayrıca, farklı moleküler alt tipler arasındaki farklılıkların

daha detaylı incelenmesi, MKBH'lerin spesifik tanısal ve prognostik değerlerini belirlemede faydalı olacaktır.

Hasta sayısının az olması, uzun dönem verilerin eksikliği çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Daha fazla sayıda hasta sayısı ile daha uzun süreli analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ

Tiroid nodülünün preoperatif tanısında kullanılan Bethesda skorlamasında AUS/FLUS grubunun %15-20 malignite riski vardır ve ATA kılavuzuna göre bu grupta İİAB tekrarı önerilir. Çalışmamızda, özellikle tümör yükü İİAB ile öngörülemeyen AUS/FLUS grubunda hastalara gereksiz cerrahi tedavi uygulamak yerine, periferik kandan MKBH bakılarak operasyon kararı verilebileceğini vurguladık.

Çalışmamızda, literatürde ilk kez tanıda MKBH alt grupları hem taze doku ve hem periferik kandan eş zamanlı olarak tanı korelasyonu açısından çalışıldı. Gereksiz cerrahilerin maliyeti ve komplikasyon riski göz önünde bulundurulduğunda, preoperatif İİAB sonucu özellikle belirsiz sitoloji olan hastalarda, ameliyat öncesinde periferik kandan bakılan MKBH oranları ile cerrahi kararı verilebilir ve bu sayede hastaların tümör yükü öngörülerek gereksiz cerrahiden korunabilir. Daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, bir cut off değeri belirlenerek periferik kanda MKBH analizi, tiroid nodülü olan hastalarda ameliyat kararı verilmesi için düşük maliyetli ve az riskli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Task Force. [cited 2024 May 6]; Available from: www.liebertpub.com
2. Anand B, Ramdas A, Ambroise MM, Kumar NP. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Cytohistological Study. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8095378>
3. Angell TE, Vyas CM, Medici M, Wang Z, Barletta JA, Benson CB, et al. Differential Growth Rates of Benign vs. Malignant Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 22];102(12):4642–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040691/>
4. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2024 May 10];34(30):3672–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.7419>
5. Arroyo N, Bell KJL, Hsiao V, Fernandes-Taylor S, Alagoz O, Zhang Y, et al. Prevalence of Subclinical Papillary Thyroid Cancer by Age: Meta-analysis of Autopsy Studies. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 10];107:2945–52. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac468>
6. Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nature Reviews Cancer* 2013 13:10 [Internet]. 2013 Sep 24 [cited 2024 Jun 2];13(10):739–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc3581>
7. Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jun 2];19(2):108–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348500/>
8. Angell TE, Lechner MG, Smith AM, Martin SE, Groshen SG, Maceri DR, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells predict differentiated thyroid cancer diagnosis and extent. *Thyroid*. 2016 Mar 1;26(3):381–9.
9. Sci-Hub | Use of MDSC to assess malignancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 125–125 | 10.1038/nrendo.2016.10 [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <https://sci-hub.st/10.1038/nrendo.2016.10>
10. Sci-Hub | Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Current Opinion in Immunology*, 51, 76–82 | 10.1016/j.coi.2018.03.009 [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.009>

11. Niazi A, Kalra S, Irfan A, Islam A. Thyroidology over the ages. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 22];15(Suppl 2):121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966648/>
12. sabiston [Internet]. Available from: <https://t.me/mebooksfree>
13. History of Medicine: Leonardo Da Vinci and the Elusive Thyroid | Columbia Surgery [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://columbiasurgery.org/news/2015/09/03/history-medicine-leonardo-da-vinci-and-elusive-thyroid-0>
14. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: from the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Jun 19];34(8):1793–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20401481/>
15. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the History of ‘Thyroid Surgery’. *Indian J Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Apr 30];78(1):32. Available from: </pmc/articles/PMC4848216/>
16. Lectures on the operations of surgery: and on diseases and accidents requiring operations - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-66830620R-bk>
17. Dorairajan N, Pradeep P V. Vignette Thyroid Surgery: A Glimpse Into its History. *Int Surg* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 30];98(1):70. Available from: </pmc/articles/PMC3723153/>
18. Laxman Kapre M. *Thyroid Surgery; Principles and Practice*.
19. Connelly KJ, Park JJ, Lafranchi SH. History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 22];95(6):546–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446327/>
20. Phillips RKS, Spigelman AD. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. [cited 2024 Apr 30]; Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/83/6/875/6167760>
21. Sci-Hub | Surgical Embryology and Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Surgical Clinics of North America*, 73(4), 727–746 | 10.1016/s0039-6109(16)46082-2 [Internet]. [cited 2024 Apr 21]. Available from: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)46082-2](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)46082-2)
22. Lee J, Yi S, Kang YE, Kim HW, Joung KH, Sul HJ, et al. Morphological and Functional Changes in the Thyroid Follicles of the Aged Murine and Humans. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 1];50(6):426–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737529/>
23. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. *StatPearls* [Internet]. 2022 Dec 5 [cited 2024 May 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>

24. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al. Schwartz's principles of surgery.
25. Petrova I, Mitevska E, Gerasimovska Z, Milenkova L, Kostovska N. Histological structure of the thyroid gland in apolipoprotein E deficient female mice after levothyroxine application. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2014;35(3):135–40.
26. Shah JP. Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Histology, and Diagnosis.
27. Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CLH. Calcitonin: The other thyroid hormone. *Thyroid*. 2002;12(9):791–8.
28. Sci-Hub | Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), 221–227 | 10.1016/j.otc.2010.01.001 [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>
29. Sci-Hub | Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Surgical Clinics of North America*, 44(5), 1161–1173 | 10.1016/s0039-6109(16)37382-0 [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)37382-0](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)37382-0)
30. Sci-Hub | Anatomy of the Endocrine Glands. *Surgical Clinics of North America*, 32(4), 1115–1140 | 10.1016/s0039-6109(16)33694-5 [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)33694-5](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)33694-5)
31. Dhindsa GS, Sodhi S. VARIATION IN THE ORIGIN OF SUPERIOR THYROID ARTERY. *J Evol Med Dent Sci*. 2014 May 28;3(22):5969–72.
32. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. *StatPearls* [Internet]. 2023 Mar 13 [cited 2024 May 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
33. Maradonna F, Carnevali O. Lipid metabolism alteration by endocrine disruptors in animal models: An overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9.
34. Sci-Hub | Differences in Calcium Metabolism and Thyroid Physiology After Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery* | 10.1007/s11695-018-3595-z [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1007/s11695-018-3595-z>
35. Cioffi F, Gentile A, Silvestri E, Goglia F, Lombardi A. Effect of iodothyronines on thermogenesis: Focus on brown adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 23;9(MAY).
36. Sci-Hub | | 10.1016/j.cbpc.2018.11.016 [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2018.11.016>

37. Sci-Hub | Variable Clinical Characteristics and Molecular Spectrum of Patients with Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in the THRB and SLC16A2 Genes. *Hormone Research in Paediatrics*, 1–8 | 10.1159/000493468 [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1159/000493468>
38. Sci-Hub | Thyroid Nodules. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 329–349 | 10.1016/j.mcna.2012.02.002 [Internet]. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.002>
39. Thyroid Cancer Surgery [Internet]. [cited 2024 Apr 22]. Available from: https://www.thyroidcancer.com/thyroid-cancer-surgery?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwIZixBhCoARIsAIC745Af4tY-bbgVkBdYF2-G7Pp1NYyW0OIq7Ycgwt-gaitSvkHOBFuUkoaAqFaEALw_wcB
40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2024 Apr 22];19(11):1167–214. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2009.0110>
41. Sci-Hub | Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: An anatomical study. *Clinical Anatomy*, 20(5), 516–520 | 10.1002/ca.20463 [Internet]. [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1002/ca.20463>
42. Eğiitim AA, Hastanesi A, Burun Boğaz K, Kliniği H, Ankara T. The Management of Thyroid Nodules Tiroid Nodüllerine Yaklaşım Bülent Ulusoy. 2015 [cited 2024 Apr 22]; Available from: www.turkarchotorhinolaryngol.org
43. Sci-Hub | DIAGNOSTIC USE OF ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH NODULAR THYROID DISEASE. *Endocrine Practice*, 10(3), 246–252 | 10.4158/ep.10.3.246 [Internet]. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.4158/ep.10.3.246>
44. Sci-Hub | Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*, 237(3), 794–800 | 10.1148/radiol.2373050220 [Internet]. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1148/radiol.2373050220>
45. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a Thyroid Nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr 1;43(2):229–38.
46. Sci-Hub | Ultrasound of Thyroid Nodules and the Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Neuroimaging Clinics of North America*, 31(3), 285–300 | 10.1016/j.nic.2021.04.001 [Internet]. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.nic.2021.04.001>

47. Sci-Hub | American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: Executive Summary of Recommendations. *Endocrine Practice*, 16(3), 468–475 | 10.4158/ep.16.3.468 [Internet]. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>
48. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* [Internet]. 2016;26(1). Available from: www.liebertpub.com
49. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 6];26(1). Available from: www.liebertpub.com
50. Sci-Hub | 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1–133 | 10.1089/thy.2015.0020 [Internet]. [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
51. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jun 26];12(5). Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/12/5/ETJ-23-0067.xml>
52. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* [Internet]. 2013 Mar 3 [cited 2024 May 6];381(9871):1058. Available from: [/pmc/articles/PMC3931461/](https://pmc/articles/PMC3931461/)
53. Sci-Hub | Information for Clinicians: Commercially Available Molecular Diagnosis Testing in the Evaluation of Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration Specimens. *Thyroid*, 23(2), 131–134 | 10.1089/thy.2012.0320 [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1089/thy.2012.0320>
54. Liu JB, Baugh KA, Ramonell KM, McCoy KL, Karslioglu-French E, Morariu EM, et al. Molecular Testing Predicts Incomplete Response to Initial Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma Without Lateral Neck or Distant Metastasis at Presentation: Retrospective Cohort Study. *Canada THYROID* [Internet]. [cited 2024 May 6];33(6):2023. Available from: www.liebertpub.com

55. Nishino M, Mateo R, Kilim H, Feldman A, Elliott A, Shen C, et al. Repeat Fine Needle Aspiration Cytology Refines the Selection of Thyroid Nodules for Afirma Gene Expression Classifier Testing. *Thyroid* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jun 26];31(8):1253–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33813868/>
56. IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>
57. Thyroid Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2024 Jun 22]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
58. Abe I, Lam AKY. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on who classification, clinicopathological features and staging. *Histol Histopathol*. 2021 Mar 1;36(3):239–48.
59. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Jun 22];27(6):751–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463585/>
60. Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 7];7. Available from: www.nature.com/naturecommunications
61. Lindau D, Gielen P, Kroesen M, Wessel-Ing P, Adema GJ. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells. 2012 [cited 2024 May 7]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.12036>
62. Sci-Hub | Myeloid-Derived Suppressor Cells: General Characteristics and Relevance to Clinical Management of Pancreatic Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, 11(6), 734–751 | 10.2174/156800911796191024 [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.2174/156800911796191024>
63. Condamine T, Ramachandran I, Youn JI, Gabrilovich DI. Regulation of Tumor Metastasis by Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Annu Rev Med* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 7];66:97–110. Available from: www.annualreviews.org
64. Sci-Hub | | 10.1016/j.imbio.2016.02.001 [Internet]. [cited 2024 May 7]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.02.001>
65. Naranbhai V, Fletcher HA, Tanner R, O'shea MK, Mcshane H, Fairfax BP, et al. Distinct Transcriptional and Anti-Mycobacterial Profiles of Peripheral Blood Monocytes Dependent on the Ratio of Monocytes: Lymphocytes. 2015 [cited 2024 May 8]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

66. Sci-Hub | Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*, 127(18), 2173–2181 | 10.1182/blood-2016-01-688887 [Internet]. [cited 2024 May 8]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-688887>
67. Zilio S, Serafini P. vaccines Neutrophils and Granulocytic MDSC: The Janus God of Cancer Immunotherapy. [cited 2024 May 7]; Available from: www.mdpi.com/journal/vaccines
68. Gabrilovich DI. Myeloid-Derived Suppressor Cells. [cited 2024 May 7]; Available from: www.aacrjournals.org
69. Sci-Hub | Differential Induction of Hematopoiesis and Immune Suppressor Cells in the Bone Marrow Versus in the Spleen by Lewis Lung Carcinoma Variants. *Journal of Leukocyte Biology*, 45(3), 262–273 | 10.1002/jlb.45.3.262 [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1002/jlb.45.3.262>
70. Sci-Hub | Mechanisms by which Activated Macrophages Inhibit Lymphocyte Responses. *Immunological Reviews*, 40(1), 3–27 | 10.1111/j.1600-065x.1978.tb00399.x [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1978.tb00399.x>
71. Gabrilovich DI, Bronte V, Chen SH, Colombo MP, Ochoa A, Ostrand-Rosenberg S, et al. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 May 29];67(1):425. Available from: [/pmc/articles/PMC1941787/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16911787/)
72. Greten TF, Manns MP, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 29];11(7):802. Available from: [/pmc/articles/PMC3478130/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2148130/)
73. Goedegebuure P, Mitchem JB, Porembka MR, Tan MCB, Belt BA, Wang-Gillam A, et al. Myeloid-derived suppressor cells: general characteristics and relevance to clinical management of pancreatic cancer.
74. Nakamura K, Smyth MJ. Myeloid immunosuppression and immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jun 2];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611651/>
75. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. [cited 2024 Jun 2]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00670-9>
76. Solito S, Marigo I, Pinton L, Damuzzo V, Mandruzzato S, Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 May 29];1319(1):47–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nyas.12469>

77. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. *Cancer Res* [Internet]. 2009 Feb 15 [cited 2024 May 29];69(4):1553–60. Available from: [/cancerres/article/69/4/1553/552804/Arginase-I-Producing-Myeloid-Derived-Suppressor](#)
78. Nagaraj S, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in human cancer. *Cancer Journal* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 May 29];16(4):348–53. Available from: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2010/07000/myeloid_derived_suppressor_cells_in_human_cancer.10.aspx
79. Lechner MG, Megiel C, Russell SM, Bingham B, Arger N, Woo T, et al. Functional characterization of human Cd33+And Cd11b+myeloid-derived suppressor cell subsets induced from peripheral blood mononuclear cells co-cultured with a diverse set of human tumor cell lines. *J Transl Med* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2024 May 29];9(1):1–20. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1479-5876-9-90>
80. Khaled YS, Ammori BJ, Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2024 May 29];91(8):493–502. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/icb.2013.29>
81. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Sep 3 [cited 2024 May 29];159(5):325–32. Available from: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/a-prospective-assessment-defining-the-limitations-of-thyroid-nodu-3>
82. Dimaano KL, Dib VA, Parnall T, Covington A, Kaji AH, Choi P, et al. The Utility of ACR TI-RADS in Predicting False-Negative Fine Needle Aspiration for Thyroid Cancer. *American Surgeon* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 May 30]; Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/00031348241227184?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
83. Kim MI, Alexander EK. Diagnostic use of Molecular Markers In the Evaluation of Thyroid Nodules. *Endocrine Practice* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 May 29];18(5):796–802. Available from: <http://www.endocrinepractice.org/article/S1530891X20429295/fulltext>
84. Sci-Hub | Centralized Molecular Testing for Oncogenic Gene Mutations Complements the Local Cytopathologic Diagnosis of Thyroid Nodules. *Thyroid*, 24(10), 1479–1487 | 10.1089/thy.2013.0640 [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1089/thy.2013.0640>

85. Sci-Hub | Circulating Myeloid-Derived Suppressor Cells Predict Differentiated Thyroid Cancer Diagnosis and Extent. *Thyroid*, 26(3), 381–389 | 10.1089/thy.2015.0289 [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1089/thy.2015.0289>
86. Choi YJ, Baek JH, Park HS, Shim WH, Kim TY, Shong YK, et al. A Computer-Aided Diagnosis System Using Artificial Intelligence for the Diagnosis and Characterization of Thyroid Nodules on Ultrasound: Initial Clinical Assessment. *Thyroid* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jun 10];27(4):546–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28071987/>
87. Diggans J, Kim SY, Hu Z, Pankratz D, Wong M, Reynolds J, et al. Machine learning from concept to clinic: Reliable detection of BRAF V600E DNA mutations in thyroid nodules using high-dimensional RNA expression data. *Pacific Symposium on Biocomputing*. 2015;371–82.
88. Gubbi S, Hamet P, Tremblay J, Koch CA, Hannah-Shmouni F. Artificial Intelligence and Machine Learning in Endocrinology and Metabolism: The Dawn of a New Era. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];10(MAR). Available from: </pmc/articles/PMC6448412/>
89. B WT, M B, JK H, WD M, D T, RG S, et al. Using Artificial Intelligence to Revise ACR TI-RADS Risk Stratification of Thyroid Nodules: Diagnostic Accuracy and Utility. *Radiology* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];292(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112088/>
90. Hu S, Liao Y, Chen L. Identification of Key Pathways and Genes in Anaplastic Thyroid Carcinoma via Integrated Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018 Sep 14 [cited 2024 Jun 10];24:6438. Available from: </pmc/articles/PMC6151107/>
91. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer. *Horm Metab Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jun 10];52(8):562–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040962/>
92. Hong K, Cen K, Chen Q, Dai Y, Mai Y, Guo Y. Identification and validation of a novel senescence-related biomarker for thyroid cancer to predict the prognosis and immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Jan 24 [cited 2024 Jun 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36761753/>
93. Agarwal S, Bychkov A, Jung CK. Emerging Biomarkers in Thyroid Practice and Research. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jun 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008368/>
94. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Ostergaard JN, Overvad K, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 Jun 11 [cited 2024 Jun 11];106(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824312/>

95. Lee SH, Baek JS, Lee JY, Lim JA, Cho SY, Lee TH, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Endocr Pathol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Jun 11];24(4):177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014040/>
96. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Sep 12 [cited 2024 Jun 11];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25213012/>
97. Jo YS, Huang S, Kim YJ, Lee IS, Kim SS, Kim JR, et al. Diagnostic value of pyrosequencing for the BRAF V600E mutation in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy samples of thyroid incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Jun 10];70(1):139–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462259/>
98. Pizzolanti G, Russo L, Richiusa P, Bronte V, Nuara RB, Rodolico V, et al. Fine-needle aspiration molecular analysis for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma through BRAF V600E mutation and RET/PTC rearrangement. *Thyroid* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Jun 10];17(11):1109–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727338/>
99. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 10];94(6):2092–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318445/>
100. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Jun 10];7(10):569–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21878896/>
101. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA Expression Profiling of Thyroid Tumors: Biological Significance and Diagnostic Utility. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jun 10];93(5):1600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18366678/>
102. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];16(3):450. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428975/>
103. Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, Parker-thornburg J, Capen CC, Cho JY, et al. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology* [Internet]. 1996 [cited 2024 Jun 10];137(1):375–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536638/>

104. Sugg SL, Zheng L, Rosen IB, Freeman JL, Ezzat S, Asa SL. *ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential?* J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1996 [cited 2024 Jun 10];81(9):3360–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8784097/>
105. Su X, Jiang X, Xu X, Wang W, Teng X, Shao A, et al. Diagnostic value of BRAF (V600E)-mutation analysis in fine-needle aspiration of thyroid nodules: a meta-analysis. Onco Targets Ther [Internet]. 2016 Apr 27 [cited 2024 Jun 11];9:2495–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27175084/>
106. Clinkscales W, Ong A, Nguyen S, Harruff EE, Gillespie MB. Diagnostic Value of RAS Mutations in Indeterminate Thyroid Nodules. Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jun 11];156(3):472–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116986/>
107. Hu QL, Schumm MA, Zanicco KA, Yeh MW, Livhits MJ, Wu JX. Cost analysis of reflexive versus selective molecular testing for indeterminate thyroid nodules. Surgery. 2022 Jan 1;171(1):147–54.
108. Nixon AM, Provatopoulou X, Kalogera E, Zografos GN, Gounaris A. Circulating thyroid cancer biomarkers: Current limitations and future prospects. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Jun 11];87(2):117–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493290/>
109. Wagner K, Arciaga R, Siperstein A, Milas M, Warshawsky I, Reddy SSK, et al. Thyrotropin receptor/thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood and fine-needle aspiration cytology: diagnostic synergy for detecting thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2005 Apr [cited 2024 Jun 11];90(4):1921–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687333/>
110. Chia SY, Milas M, Reddy SK, Siperstein A, Skugor M, Brainard J, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor messenger ribonucleic acid measurement in blood as a marker for circulating thyroid cancer cells and its role in the preoperative diagnosis of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 11];92(2):468–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118994/>
111. Aliyev A, Patel J, Brainard J, Gupta M, Nasr C, Hatipoglu B, et al. Diagnostic accuracy of circulating thyrotropin receptor messenger RNA combined with neck ultrasonography in patients with Bethesda III-V thyroid cytology. Surgery [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jun 11];159(1):113–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454673/>
112. Milas M, Shin J, Gupta M, Novosel T, Nasr C, Brainard J, et al. Circulating thyrotropin receptor mRNA as a novel marker of thyroid cancer: clinical applications learned from 1758 samples. Ann Surg [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Jun 11];252(4):643–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881771/>

113. De La Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Nov [cited 2024 Jun 11];96(11):3326–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21865360/>
114. Li M, Song Q, Li H, Lou Y, Wang L. Circulating miR-25-3p and miR-451a May Be Potential Biomarkers for the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 13 [cited 2024 Jun 11];10(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168287/>
115. Pallante P, Visone R, Ferracin M, Ferraro A, Berlingieri MT, Troncone G, et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Jun 11];13(2):497–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728577/>
116. Tetzlaff MT, Liu A, Xu X, Master SR, Baldwin DA, Tobias JW, et al. Differential expression of miRNAs in papillary thyroid carcinoma compared to multinodular goiter using formalin fixed paraffin embedded tissues. *Endocr Pathol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Jun 11];18(3):163–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058265/>
117. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 Dec 27 [cited 2024 Jun 11];102(52):19075–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16365291/>
118. Cantara S, Pilli T, Sebastiani G, Cevenini G, Busonero G, Cardinale S, et al. Circulating miRNA95 and miRNA190 are sensitive markers for the differential diagnosis of thyroid nodules in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];99(11):4190–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057879/>
119. Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, Gill A, Gundara JS, Ip JC, et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2024 Jun 11];119(24):4358–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24301304/>
120. Yu S, Liu Y, Wang J, Guo Z, Zhang Q, Yu F, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Jun 11];97(6):2084–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472564/>
121. Lasser SA, Ozbay Kurt FG, Arkhypov I, Utikal J, Umansky V. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2024 21:2 [Internet]. 2024 Jan 8 [cited 2024 Jun 2];21(2):147–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-023-00846-y>
122. Wu Y, Yi M, Niu M, Mei Q, Wu K. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy. *Mol Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 2];21:184. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01657-y>

123. Tang R, Zhang Z, Xu J, Wang W, Meng Q, Liu Y, et al. Integration of single-nucleus and exosome RNA sequencing dissected inter-cellular communication and biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 May 31];23:1689–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38689717/>
124. Feng L, Li M, Ma J, Wang W, Wang S, Mao Z, et al. ALKBH5 regulates arginase 1 expression in MDSCs and their immunosuppressive activity in tumor-bearing host. 2024 [cited 2024 May 31]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
125. Sci-Hub || 10.1016/j.tips.2018.10.008 [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.008>
126. Li Z, Xia Q, He Y, Li L, Yin P. MDSCs in bone metastasis: Mechanisms and therapeutic potential. *Cancer Lett*. 2024 Jun 28;592:216906.
127. Zhou J, Xu H, Li X, Liu H, Sun Z, Li J, et al. Targeting tumorous Circ-E-Cadherin encoded C-E-Cad inhibits the recruitment and function of breast cancer-associated myeloid-derived suppressor cells. *Pharmacol Res* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 May 31];204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38704109/>
128. Liu C, Qiang J, Deng Q, Xia J, Deng L, Zhou L, et al. ALDH1A1 Activity in Tumor-Initiating Cells Remodels Myeloid-Derived Suppressor Cells to Promote Breast Cancer Progression. [cited 2024 May 31]; Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/>
129. Alshetaiwi H, Pervolarakis N, McIntyre LL, Ma D, Nguyen Q, Rath JA, et al. Defining the emergence of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer using single-cell transcriptomics [Internet]. Vol. 5, *Sci. Immunol*. 2020. Available from: <https://www.science.org>
130. Fleming V, Hu X, Weber R, Nagibin V, Groth C, Altevogt P, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression. *Front Immunol*. 2018 Mar 2;9(MAR).
131. Cassetta L, Bruderek K, Skrzeczynska-Moncznik J, Osiecka O, Hu X, Rundgren IM, et al. 16 Lubomir Bodnar, 23,24 Olympia Evdoxia Anastasiou, 12 Christine Bourgeois, 25 Robert Badura, 11,26 Monika Kapinska-Mrowiecka, 27 Mirjana Gotic, 28 Mark ter Laan, 29 Esther Kers-Rebel, 9 Magdalena Król, 15,16 Juan Francisco Santibañez, 14,30 Michaela Müller-Trutwin, 13 Ulf Dittmer, 12 Ana Espada de Sousa. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 31];8(8):1223. Available from: <http://jitc.bmj.com/>
132. Zhang P, Guan H, Yuan S, Cheng H, Zheng J, Zhang Z, et al. Targeting myeloid derived suppressor cells reverts immune suppression and sensitizes BRAF-mutant papillary thyroid cancer to MAPK inhibitors. *Nat Commun* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 11];13(1). Available from: <http://pmc/articles/PMC8948260/>

133. Kotwal A, Gustafson MP, Bornschlegl S, Dietz AB, Delivanis D, Ryder M. Circulating immunophenotypes are potentially prognostic in follicular cell-derived thyroid cancer. *Front Immunol*. 2023;14.
134. Xu B, Zhang L, Setoodeh R, Mohanty AS, Landa I, Balzer B, et al. Prolonged survival of anaplastic thyroid carcinoma is associated with resectability, low tumor-infiltrating neutrophils/myeloid-derived suppressor cells, and low peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Endocrine* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jun 10];76(3):612–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149932/>



8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : İlgin DEMİR

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekar

İletişim bilgileri :

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010-2018

Mesleki Deneyimi

Eruh Devlet Hastanesi 2018-2019,

SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi 2019-2024

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
02/07/2021 16:56 - E-50687469 - 799 - E-50687469-799-215
00143150689

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. İlgin DEMİR)

Sayın : Dr. İlgin DEMİR
(Genel Cerrahi Kliniği Birimi)

"Bethesda Skoruması İle Değerlendirilen Tiroid Nodülü ve Kanserlerinde, Myloid Kökenli Baskılayıcı Hücrelerin Analizi" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 01.07.2021 tarih ve 10 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden TUEK başvurusu esnasında etik kurul onayı olmayan araştırmalar için ancak etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

General Dr.Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi

Telefon: Faks No:

e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi:

<http://www.gulhaneeah.saglik.gov.tr/>

Belge Doğrulama Kodu: c13cf3cd-b259-491f-aaf5-383068a1a7e9

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Dilek MENAY

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

Telefon No: (0 312) 304 61 05

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

08.04.2021

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 08 NİSAN 2021 PERŞEMBE
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2021/07
PROJE/ KARAR NO : 2021/151 (Değerlendirilme Tarihi: 08.04.2021)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğinde görevli Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK'in sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Öğr. Dr. İlgün DEMİR, Doç. Dr. Kerim Bora YILMAZ, Prof. Dr. Melih AKINCI, Pfor. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK, Uzm. Moleküler Biyolog Ece TAVUKÇUOĞLU, Uzm. İmmünoyolog Sıla ULUTÜRK, Öğr. Gör. Dr. Süleyman Can ÖZTÜRK, Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI, Uzm. Dr. Ertuğrul ÇELİK'in yardımcı araştırmacı oldukları, 2021/151 kayıt numaralı, **"Bethesda Skoringı ile Değerlendirilen Tiroid Nodülü ve Kanserlerinde, Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücrelerin Analizi"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR(Üroloji AD Bşk.lığı)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR(KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCI (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.lığı)	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN(Genel Cerr. AD Bşk.lığı)	
7	Prof. Dr. Suat DOĞANCI(Kalp Damar Cerr. AD Bşk.lığı)	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI(Göğüs Hast. AD Bşk.lığı)	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.Bşk.lığı)	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI(Histoloji AD.Bşk.lığı)	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ(Hemşirelik Fakültesi)	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
13	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa GÜNEY(Mikrobiyoloji AD Bşk.lığı)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

Proje Özeti

Proje No

2022/111

Projeyi yürüten Fakülte / Bölüm

Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Anabilim Dalları

Proje Türü

Tıpta Uzmanlık Projesi

Proje Durumu

D16 - Ara rapor BAP tarafından inceleniyor

Proje Disiplinler Arası mı?

Hayır

Eklenme Tarihi

08-10-2021 07:44:09

Başlama Tarihi

09-06-2022

Bitiş Tarihi

08-06-2024

Kesin Rapor Bitiş Tarihi

08-06-2024

Öğrenci Kayıt Tarihi

15-08-2019

Mali Destek Son Tarih

15-08-2024

Önerilen Süre

24 AY

Kabul Edilen Süre

24 AY

Önerilen Bütçe

19.770,48

Kabul Edilen Bütçe

19.770,48

Proje Personelleri

Proje Yürütücüsü Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK , Yardımcı Araştırmacı Arş. Gör. Dr. İlgin DEMİR ,

turnitin

Klasik Görünümüne Git

1 / 3: İlgin Demir

BETHESDA SKORLAMASI İLE DEĞERLENDİRİLEN TİROİD NODÜL VE KANSERLERİNDE MYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN ANALİZİ

Benzerlik 17%

Bayraklar 1

Yapay Zeka Yazımı



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

BETHESDA SKORLAMASI İLE DEĞERLENDİRİLEN TİROİD NODÜLÜ VE
KANSERLERİNDE, MYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN
ANALİZİ

Dr. İlgin DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İngilizce Rapor

14% Standart Benzerlik

Standart Raporu Göz

17% İngilizce Benzerlik

Filtreler

Kaynaklar

Çağışan kaynakları göster

1

Internet

www.ncbi.nlm.nih.gov

3%

15 text blocks

424 eşleşen sözcükler

2

Internet

docplayer.net

3%

8 text blocks

346 eşleşen sözcükler

3

Internet

docksci.com

2%

11 text blocks

230 eşleşen sözcükler

4

Internet