

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**NORMOTİROİD DİFERANSİYE TİROİD
KARSİNOMU OLGULARINDA SERUM TİROİD
HORMON VE TİROGLOBULİN ORANLARININ
TANISAL DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. YUNUSHAN FURKAN AYDOĞDU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT AKIN**

**ANKARA
2022**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**NORMOTİROİD DİFERANSİYE TİROİD
KARSİNOMU OLGULARINDA SERUM TİROİD
HORMON VE TİROGLOBULİN ORANLARININ
TANISAL DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. YUNUSHAN FURKAN AYDOĞDU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT AKIN**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem mesleki hem de hayata dair tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Şare, saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Abdülkadir Bedirli, Prof. Dr. Osman Yüksel, Prof. Dr. Murat Akın, Doç. Dr. Kürşat Dikmen, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Çağrı Büyükkasap ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Tezimin hazırlanma aşamasında her türlü yardım ve katkısından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Murat Akın'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Çağrı Büyükkasap hocama ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince birlikte çalıştığım Dr. Mesut Yavaş, Dr. Emre Gülçek, Dr. Umut İhsan Emreol, Dr. Ömer Kubat, tez yazım sürecinde yardımlarından dolayı Dr. Başak Fatma Bölükbaşı ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca birlikte çalıştığımız hemşirelerimiz Gizem Kılıç, Gözde Salman, Sebiha Mutlu başta olmak üzere tüm ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Üzerimde çok büyük emeği olan ve her zaman destek olan annem, babam ve kardeşime gönülden teşekkür ederim.

Dr. Yunushan Furkan Aydoğdu

25/08/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	5
2.2. Tiroid Nodülleri	7
2.2.1. Tiroid nodüllerine yaklaşımda öykü ve fizik muayene.....	9
2.2.2. Tiroid nodüllerine yaklaşımda laboratuvar	9
2.2.3. Tiroid nodüllerine yaklaşımda görüntüleme	9
2.2.4. Tiroid nodüllerine yaklaşımda ince iğne aspirasyon biyopsisi	10
2.3. Tiroid Maligniteleri	12
2.3.1. Tiroid kanseri epidemiyolojisi	12
2.3.2. Tiroid kanserinde risk faktörleri	13
2.3.3. Tiroid Kanserinin klinik belirtileri	16
2.3.4. Tiroid kanserinde sağkalım.....	16
2.3.5. Tiroid kanserinde tarama yöntemleri	17
2.3.6. Tiroid kanseri sınıflandırması	18
2.3.7. Tiroid kanseri evrelemesi.....	20
2.3.8. Tiroid kanseri tedavisi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. İstatiksel Yöntemler.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	58
5. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American Thyroid Association
ATK	Anaplastik tiroid karsinomu
AUS	Önemi belirsiz atipi
BMI	Vücut kitle indeksi
DTK	Diferansiye tiroid karsinomu
FNMTK	Ailesel medüller olmayan tiroid kanseri
FTK	Foliküler tiroid karsinomu
HHK	Hurtle hücreli karsinom
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KT	Kemoterapi
LN	Lenf nodu
MAPK	Mitojen ile aktivasyon gerçekleşen protein kinaz
MTK	Medüller tiroid karsinomu
PTK	Papiller tiroid karsinomu
RAI	Radyoaktif İyot
RT	Radyoterapi
T3	Tiiodotironin
T4	Tiroksin
Tg	Tiroglobulin
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi

TABLÖLAR

Tablo 1. Tiroid nodül tiplendirmesi	8
Tablo 2. Görüntülemeye göre malign ve benign nodüllere yönelim	10
Tablo 3. Bethesda sınıflaması	11
Tablo 4. Bethesda sınıflama kategorilerinin yönetimi	12
Tablo 5. Tiroid kanserleri risk faktörleri	13
Tablo 6. Primer Tiroid kanserleri sınıflaması (hücre kökenine göre)	18
Tablo 7. Primer tiroid kanserleri sınıflaması (kalıtsal sınıflama)	20
Tablo 8. AJCC'ye göre diferansiye tiroid kanseri evrelemesi >55 yaş.....	21
Tablo 9. AJCC'ye göre diferansiye tiroid kanseri evrelemesi <55 yaş.....	22
Tablo 10. Tiroid kanserlerinde tedaviye yönelik seçenekler	23
Tablo 11. Hastaların demografik verileriyle ilgili tanımlayıcı veriler	27
Tablo 12. Nodül boyutlarının ve malign hastalardaki tümöral doku çaplarının genel istatistiksel dağılımı	28
Tablo 13. Preoperatif sonografik değerlendirmede (USG) reaktif ve/ veya patolojik lenf nodu (LN) varlığı analizi	29
Tablo 14. Spesimenin patolojik incelemesinde çıkan paratiroid dokularının görülme frekansları.....	30
Tablo 15. Spesimenin patolojik incelemede çıkan paratiroid doku sayılarının istatistiksel dağılım özelliği.....	30
Tablo 16. Spesimenin patolojik incelemede çıkan Lenf nodlarının görülme frekansları	30
Tablo 17. Spesimenin patolojik incelemede görülen total LN sayılarının istatistiksel dağılım özelliği.....	30
Tablo 18. Çıkarılan metastatik lenf nodlarının istatistiksel dağılımı	31
Tablo 19. Malign hastalardaki lezyon yayılım paterni ve cerrahi sınır karakteristiklerinin dağılım özeti.....	31
Tablo 20. Genel hasta grubunda Bethesda sınıflaması, frekans ve yüzde verileri	31
Tablo 21. Genel örneklemedeki malign hastalardaki cTNM sınıfları, frekans ve yüzde verileri.....	32

Tablo 22. Genel örneklem grubunda, cinsiyete ile sonuç (benign-malign) ilişkisinin analizi *	32
Tablo 23. Genel örneklem grubunda, yaş grupları ile sonuç (benign-malign) ilişkisinin analizi *	33
Tablo 24. Genel örneklem grubunda, Bethesda sınıfları (I-VI) ile sonuç (benign-malign) arasındaki istatistiksel ilişkinin analizi *	33
Tablo 25. Ötiroid hasta grubuna ait tanımlayıcı veriler, demografik ve laboratuvar özellikler	34
Tablo 26. Ötiroid malign hasta grubunun kendi içinde klasifikasyon dağılım özeti	36
Tablo 27. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin cinsiyet ilişkisi	37
Tablo 28. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin yaş gruplarıyla ilişkisi	37
Tablo 29. Ötiroid hasta grubunda ($n=919$), laboratuvar ve oransal parametrelerinin Bethesda sınıfları arası istatistiksel ilişkisinin analizi	39
Tablo 30. Ötiroid hasta grubunda ($n=919$), laboratuvar ve oransal parametrelerinin Bethesda sınıfları (üç gruba indirilmiş gruplar) arası istatistiksel ilişkisinin analizi	40
Tablo 31. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin Bethesda sınıf III-IV-V gruplarının (benign-malign) ilişkisi	41
Tablo 32. Ötiroid hasta grubunda Bethesda III-IV-V grubu için T3/T4 oranının, malignite predikasyonu açısından tanısal verileri	42
Tablo 33. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin Bethesda sınıf III, IV ve V gruplarının ayrı ayrı olarak sonuç (benign-malign) ilişkilerinin analizi	43
Tablo 34. Ötiroid hasta grubunda Bethesda III grubu için T3/TSH oranının, malignite predikasyonu açısından tanısal verileri	44
Tablo 35. Ötiroid hasta grubunda laboratuvar ve oransal parametrelerin T-STAGE klasifikasyonu ile ilişkisinin alt tiplere göre ayrı ayrı analizi	45

Tablo 36. Ötiroid hasta grubunda laboratuvar ve oransal parametrelerin N-STAGE klasifikasyonu ile ilişkisinin alt tiplere göre ayrı ayrı analizi	46
Tablo 37. Ötiroid hasta grubunda laboratuvar ve oransal parametrelerin cTNM (klinik TNM) klasifikasyonu ile ilişkisinin alt tiplere göre ayrı ayrı analizi.....	47
Tablo 38. Ötiroid hasta grubunda, alt tanı gruplarının laboratuvar ve oransal parametrelerinin ekstratiroidal yayılım durumuna göre ayrı ayrı analizi.....	48
Tablo 39. Ötiroid hasta grubunda, alt tanı gruplarının laboratuvar ve oransal parametrelerinin lenfatik invazyon durumuna göre ayrı ayrı analizi	49
Tablo 40. Ötiroid hasta grubunda, alt tanı gruplarının laboratuvar ve oransal parametrelerinin vasküler invazyon durumuna göre ayrı ayrı analizi	51
Tablo 41. İlk başvuruda malignite prediksyonunda kullanılabilecek bazı faktörlerin lojistik regresyon analizi ve etki düzeyleri	52
Tablo 42. Yaş ve oransal parametrelerle nodül boyutu, çıkarılan metastatik LN sayısı ve çıkarılan LN boyutları arasındaki tek yönlü korelasyon ilişkisinin incelenmesi	53
Tablo 43. Ötiroid hasta grubunda oransal değerlerin çıkarılan metastatik LN sayısı üzerindeki etki profilinin araştırılması	54
Tablo 44. Ötiroid hasta grubunda nodül boyutlarının oransal parametreler üzerindeki etki profilinin analizi	55
Tablo 45. Ötiroid hastalarda oransal parametrelere ait ROC eğrisi verileri, AUC ve tanısal bulgular	57

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid hormon döngüsü.....	5
Şekil 2. Tiroid bezi fizyolojisinin prensibi	6
Şekil 3. Tiroid nodüllerine yaklaşım	8
Şekil 4. Yıllara göre tiroid kanseri insidansı	13
Şekil 5. Evreye göre tiroid kanserlerinin yüzdesel dağılımı	16
Şekil 6. Beş yıllık göreceli sağkalım dağılımı	17
Şekil 7. Cinsiyet gruplarının örneklem yüzdeleri.....	27
Şekil 8. Nodüler ötiroid hastaların dağılım şeması	28
Şekil 9. Malign ve benign örneklem yüzdeleri.....	28
Şekil 10. Malign-benign gruplarının cinsiyet ilişkisi analiz şeması.....	29
Şekil 11. Genel örneklem içerisinde papiller kanserlerin dağılım şeması	29
Şekil 12. T3/T4 parametresinin benign-malign gruplardaki dağılım şeması	35
Şekil 13. T3/TSH parametresinin benign-malign gruplardaki dağılım şeması	35
Şekil 14. T4/TSH parametresinin benign-malign gruplardaki dağılım şeması	36
Şekil 15. T3/T4 parametresinin yaş gruplarındaki dağılım şeması	38
Şekil 16. Ötiroid hasta grubunda malignite prediksyonunda, Bethesda III-IV-V için T3/T4 oranına ait ROC analizi	41
Şekil 17. Ötiroid hasta grubunda malignite prediksyonunda, Bethesda III grubu için T3/TSH oranına ait ROC analizi	44
Şekil 18. Nodül boyutları ile T3/TSH arasındaki lineer ilişki grafiği ($R^2=0,042$, $B=0,266$ $p<0,001$).....	55
Şekil 19. Nodül boyutları ile TG/TSH arasındaki güçlü lineer ilişki şeması ($R^2=0,042$, $B=147,277$, $p<0,001$)	56
Şekil 20. Parametrelere ait ROC analizi şeması.....	56

ÖZET

Giriş: Tiroid kanserleri yaygın olarak izlenmekte olup, aynı zamanda diferansiye tiroid kanserleri de (DTK) günümüzde giderek artış göstermektedir. Tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %7-15’inde tiroid kanseri gelişme riski mevcut olup bu kanser riski sebebi ile belirlenen kriterlere bağlı olarak bazı tiroid nodüllerinin ileri incelemeye tabi tutulması gerekmektedir. Günümüzde ultrasonografi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerin benign/malign ayrımının tanımlanmasında altın standardı oluşturur ancak İİAB her ne kadar kolay uygulanabilir bir işlem olsa dahi netice itibari ile invaziv bir işlemdir ve deneyimli radyolog ve histopatolog tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Biz de bu çalışmada, tiroid nodülü ile takip edilen hastalarda rutin olarak değerlendirilen serum tiroid hormon ve tiroglobulin düzeylerinden yola çıkarak diferansiye tiroid kanserlerinin tanı ve tedavisinde ön fikir oluşturabilecek parametreleri belirlemeyi ve değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında nodüler özellikli hastalıklar sonrası tiroid cerrahisi geçiren hastalar incelendi. Başlangıçta değerlendirmeye alınan hasta sayısı 1444 idi. Çalışmaya alınma kriteri olarak hastaların ötiroid olması kabul edildi. Ötiroid hasta grubunda nodüler olup tiroid cerrahisi yapılan hasta sayısı 919 idi. 919 hastanın postoperatif spesimen patolojileri verilerine göre 517’si benign, 402 tanesi malign (diferansiye tiroid kanserleri) karakter gösteriyordu. Benign hasta grubu ile malign hasta grubunun preoperatif dönemde hastanemiz laboratuvarında değerlendirilen serum tiroid

hormon ve tiroglobulin değerleri ve bu değerlerin oranları karşılaşıtırıldı. Bu parametreler üzerinden benign/malign grupları ve malign grup kendi içerisinde karşılaşıtırıldı. Malign grup kendi içerisinde Bethesda sınıflaması, cTNM evrelemesi hesaplanarak ve bu evreleme içerisinde T-stage, N-stage hesaplanarak, ekstra tiroidal yayılım durumu, lenfatik invazyon durumu, vasküler invazyon durumu ile karşılaşıtırılarak analiz edildi.

Bulgular: Dahil edilen 919 hastanın %56,3'ü benign karaktere, %43,7'si malign karaktere sahipti. Malign grupta (DTK) 318 hasta kadın, 84 hasta ise erkekti. Bizim verilerimizde tiroid malignitelerinin belirgin bir fark olmasa dahi daha genç yaşı grubunda olduğunu, ortalama yaşı 47,88 olduğu görülmüş ve de malign hasta grubunun AJCC'nin TNM evreleme sistemine göre %71,6'sı evre I (erken evre) olarak saptanmıştır. Malign grubu benign grup ile karşılaşıtırıldığında T3/T4 oranının ($p=0,002$), T3/TSH oranının ($p<0,001$), T4/TSH oranının ($p<0,001$), Tg/TSH oranının ($p<0,001$), TSH/Tg oranının ($p<0,001$) anlamlı olduğu görüldü. Ancak belirtilen değerler ROC analizi ile birlikte değerlendirildiğinde T3/T4'n anlam teşkil etmediğini ($p=0,1$) diğer değerlerin anlamlı olduğunu saptandı (T3/TSH için $p<0,001$, T4/TSH için $p=0,001$, Tg/TSH için $p<0,001$, TSH/Tg için $p<0,001$). Ayrıca T3/T4 oranı cTNM evrelemesi ile birlikte değerlendirildiğinde malign potansiyeli göstermede anlamlı olduğunu saptandı ($p=0,02$).

Sonuç: Diferansiye tiroid kanserleri için tümör belirteci gibi kullanılacak olan T3/TSH (cut-off=2,183), T4/TSH (cut-off=0,6), Tg/TSH (cut-off=29,67 ng/μIU) değerlerinin malignite prediksyonu açısından anlamlı prediktif özelliğe sahip

olduğu ve bu parametrelerdeki düşük değerlerin malignite ile ilişkili olduğu görüldü. Diğer taraftan TSH/Tg (cut-off=0,031  IU/ng) değerinin malignite prediksiyonu açısından anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu ve yüksek değerlerin malignite ile ilişkili olduğu görüldü. Preoperatif dönemde rutin olarak görülen serum tiroid hormon ve tiroglobulin oranları tiroid nodülleri tanı, takip ve tedavi s recinde prediktif değer olarak yer alır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid karsinomu, T3, T4, Tiroglobulin, TSH

SUMMARY

Introduction: Thyroid malignancies are widely observed, and at the same time, differentiated thyroid cancers (DTC) are also gradually increasing nowadays. There is a risk of developing thyroid cancer in approximately 7-15% of thyroid nodules, and depending on the criteria determined due to this cancer risk, some thyroid nodules should be subjected to further examination. Today, ultrasonography and thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB) constitute the gold standard for defining benign/malignant differentiation of thyroid nodules. Although FNAB is an easily applicable procedure, it is an invasive procedure eventually and should be evaluated by an experienced radiologist and histopathologist. In this study, we aimed to determine and evaluate the parameters that can form a preliminary idea in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancers based on the serum thyroid hormone and thyroglobulin levels that are routinely evaluated in patients followed up with thyroid nodules.

Method: In our clinic, between January 2015 and June 2022, patients who underwent thyroid surgery after nodular diseases were examined. Initially, the number of patients included in the evaluation was 1444. Euthyroidism was accepted as the inclusion criterion for the study. The number of patients with euthyroid patients that has nodules who underwent thyroid surgery was 919. According to the postoperative specimen pathology data of 919 patients, 517 were benign and 402 were malignant (differentiated thyroid cancers). During the preoperative period of the benign and malignant patient groups, serum thyroid

hormone and thyroglobulin values and the ratios of these values which were evaluated in the laboratory of our hospital were compared. Benign/malignant groups and malignant group within itself were compared on these parameters. The malignant group was analyzed within itself by calculating the Bethesda classification, cTNM staging, and calculating T-stage, N-stage within this staging, and comparing the extra-thyroidal extension status, lymphatic invasion status, and vascular invasion status.

Results: Of the 919 patients included, 56.3% had a benign character and 43.7% had a malignant character. In the malignant group (DTC), 318 patients were female and 84 patients were male. In our data, although there was no significant difference, thyroid malignancies were seen in the younger age group and the average of age was 47.88, and 71.6% of the malignant patient group was determined to be stage I (early stage) according to the TNM staging system of AJCC. In the guide of our data when we compared the malignant group with the benign group, we found that the T3/T4 ratio ($p=0.002$), T3/TSH ratio ($p<0.001$), T4/TSH ratio ($p<0.001$), Tg/TSH ratio ($p<0.001$), TSH/Tg ratio ($p<0.001$) were significant. However, when we evaluated the specified values together with the ROC analysis, we found that T3/T4 was not significant ($p=0.1$) and other values were significant ($p<0.001$ for T3/TSH, $p=0.001$ for T4/TSH, $p<0.001$ for Tg/TSH, $p<0.001$ for TSH/Tg). In addition, we found that T3/T4 ratio was significant in demonstrating malignant potential when evaluated together with cTNM staging ($p=0.02$).

Conclusion: T3/TSH (cut-off=2.183), T4/TSH (cut-off=0.6), Tg/TSH (cut-off=29.67 ng/ μ IU) values, which will be used as tumor markers for differentiated thyroid cancers, were found to have significant predictive properties for the prediction of malignancy. In addition, it was found that TSH/Tg (cut-off=0.031 μ IU/ng) value have a significant predictive feature for the prediction of malignancy and high values are associated with malignancy. Serum thyroid hormone and thyroglobulin ratios, which are routinely seen in the preoperative period, take place as a predictive value in the diagnosis, follow-up and treatment process of thyroid nodules.

Key Words: Differentiated thyroid carcinoma, T3, T4, Thyroglobulin, TSH

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri American Thyroid Association (ATA) tarafından 2015 yılında yayınlanan kılavuzda tiroid bezi içerisindeki lezyonlar şeklinde tarif edilmektedir. Bunun sebebini ise tiroid nodüllerinin ultrasonografik (USG) olarak ana dokudan farklılık göstermesi olarak tanımlamaktadır. Tiroid nodülleri soliter, multiple, kistik veya solid olarak dört ana başlığa ayrılmıştır (1).

Tiroid kökenli hastalıklar yaygın olarak izlenmektedir. Aynı zamanda diferansiye tiroid kanserleri de günümüzde giderek artış göstermektedir. Yapılan araştırmalar toplum genelinde kadın hastalarda ele gelen tiroid nodüllerinin görülme sıklığının %5 oranında olduğunu, erkek hastalarda ise %1 oranına yakın olduğunu ortaya koymuştur. İlerleyen yaş ile birlikte tiroid nodüllerinin görülme ihtimali de artış göstermektedir. Gelişen teknoloji ve sağlık merkezlerine ulaşımın kolaylaşması sebebi ile insidental olarak ortaya konan tiroid nodüllerinin %19 ila %68 civarı ile yüksek bir oranı temsil ettiği görülmüştür (1).

Tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak **%7-15'inde** tiroid kanseri gelişme riski mevcut olup bu kanser riski sebebi ile belirlenen kriterlere bağlı olarak bazı tiroid nodüllerinin ileri incelemeye tabi tutulması gerekmektedir (1). Tiroid kanserleri günümüzde en yaygın görülen malign endokrin tümördür. Tüm kanser hastalarının %3,8'ini temsil eder. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür. Artan insidans oranı ile 2020'de küresel olarak dokuzuncu sırada yer almaktadır (2,3). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın Kanser Kontrol Programı çerçevesinde elde ettiği veriler baz alındığında ülkemizde 2015 yılı verilerine göre

tiroid kanserleri kadınlarda 2. sırada (%11,9), erkeklerde ise 8. Sırada (%2,7) yer aldığı ortaya konulmuştur (4).

Tiroid nodüllerinin radyolojik olarak kanser riskini arttıran özellikleri The American College of Radiology tarafından 2007 yılında TIRADS sınıflaması adı altında ortaya konmuştur. Bu özellikler nodülün niteliksel özelliği, ekojenitesi, şekilsel çap oranları, çevresel sınırları ve de kalsifikasyon gösterme durumu başlıkları altında sınıflandırılmıştır (5). Nodülden bağımsız kanser riskleri olarak düşündüğümüzde ise çocukluk çağında baş/boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, aile öyküsü, 20 yaşında küçük veya 70 yaşından büyük olmak, erkek cinsiyet olarak sayılabilir (6).

Tiroid kanserleri, tiroid parankim hücrelerinin kanserleşmesi ile birlikte meydana gelmektedir. Tiroid parankimi histolojik olarak iki ana hücre grubundan ibarettir. İki ana hücre grubunu tiroid foliküler hücreleri ve parafoliküler hücreler olarak ikiye ayırmak mümkündür. Diferansiye tiroid kanserine (DTK) yol açan tiroid foliküler hücrelerinden tüm tiroid malignitelerinin büyük çoğunluğunu oluşturan papiller tiroid karsinomu (PTK) (%85), foliküler tiroid karsinomu (FTK) (%12) köken alır. Undiferansiye tiroid kanserlerinden medüller tiroid kanserine (MTK) yol açan ise parafoliküler (C) hücreleridir. Diğer undiferansiye tiroid karsinom tipi ise anaplastik tiroid karsinomudur (ATK) (1,3,6,7).

Günümüzde ultrasonografi ve de tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerin benign/malign ayrımının tanımlanmasında altın standardı oluşturur (8). Ancak İİAB her ne kadar kolay uygulanabilir bir işlem olsa dahi

netice itibari ile invaziv bir işlemdir. İİAB patolojik sonuçları Bethesda klasifikasyonu ile değerlendirilerek 6 ana başlığa ayrılmaktadır. (Tanısal olmayan, benign, önemi belirsiz atipi (AUS), foliküler neoplazi, malignite şüphesi, malign). İİAB her ne kadar kolay uygulanabilir bir işlem olsa dahi netice itibari ile invaziv bir işlemdir. Ayrıca yapılacak işlem için deneyimli bir girişimsel radyoloğa ve de sitopatoloğa ihtiyaç duyulmaktadır (9).

Tiroid nodülü olan bütün hastalarda ilk olarak tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda serum TSH düzeyindeki artışa paralel olarak malignite riski artmaktadır. Bununla birlikte düşük bir TSH, genellikle iyi huylu bir nodülü düşündürmektedir (8,10,11). Son dönemde yapılan bazı retrospektif karşılaştırmalar serum tiroid hormon düzeylerinin tiroid kanserlerinin taramasında anlamlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca invaziv bir işlem olmaması ve daha düşük maliyet sebebi ile tiroid kanserlerinde malignite açısından **tarama amacı** ile kullanımı öngörülmektedir.

Wang ve ark., preoperatif dönemde serum TSH ve tiroglobulinin (Tg) artan oranının tek başına TSH ile karşılaştırıldığında tiroid maligniteler ile daha fazla ilişkili olduğunu görmüştür. Ayrıca bu oranın tiroid malignitelerinde bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (12). Yazıcı ve ark., preoperatif Tg düzeyinin malign grupta anlamlı olarak daha düşük olduğunu görmüş. Ancak malign ve benign gruplar arasında TSH açısından anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır. Ayrıca malign tiroid hastalığı olanlarda TSH/Tg düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Çalışmaları TSH/Tg oranının İİAB ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid malignitelerinde yol gösterici olduğunu göstermiştir (13). Karvounis ve ark.,

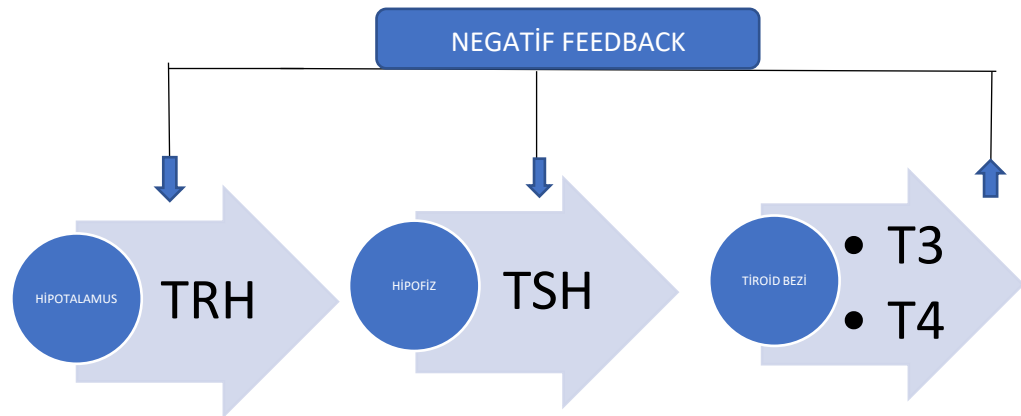
tek değişkenli analizde hem Tg/TSH hem de TSH/Tg oranlarının malign ve benign gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptamıştır (14).

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında tiroid cerrahisi geçiren hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tiroid nodülü bulunan ve de devamında tiroid cerrahisi geçiren normotiroidal hastalar malign ve benign hasta gruplarına ayrılarak preoperatif serum tiroid hormonları ve serum tiroid hormon düzeyleri oranları, perioperatif patolojik tanılar ile karşılaştırılacaktır. Bu yolla birlikte tiroid nodülü ile takip edilen hastalarda rutin olarak değerlendirilen serum düzeylerinden yola çıkarak diferansiye tiroid kanserlerinin tanısında kullanılabilecek oranlar belirlenmesi ve de oranların hesaplanması ile birlikte preoperatif dönemde cerrahi ve medikal tedavi modaliteleri üzerine karar vermede etkili olması amaçlanmıştır.

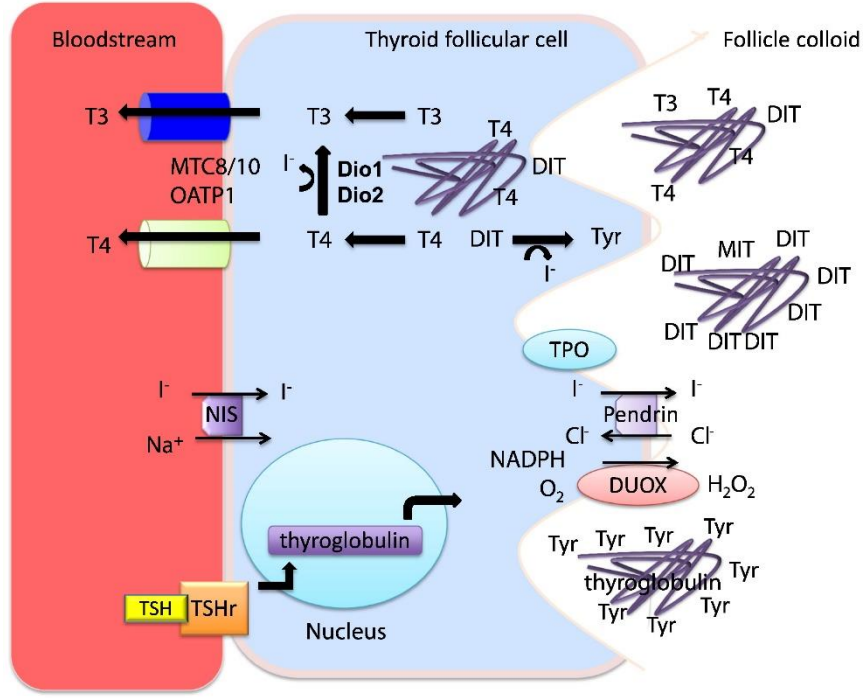
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

İnsan bedeninde tiroidin salgıladığı hormonlar çoğu metabolik durumun primer yapıtaşıdır. Tiroid hormonları insan bedeninde büyüme ve gelişmede başlıca hormonu temsil eder (15). Tiroid bezinden salınım gösteren başlıca tiroksin (T4) (%90) hormonudur. Tiroksin hormonunun deiyodinasyonu ile birlikte triiyodotironin (T3) (%10) oluşumu meydana gelir (16). Tiroid bezinin başlıca hücresi foliküler hücrelerdir. Bu hücrelerden ise triiyodotironin ve de tiroksin hormonu üretimi olur. Bahsi geçen iki primer hormon da hipofiz bezinden salınan TSH tarafından tiroid bezi üzerinden aktive edilir. Negatif feedback üzerinden de serum tirozin ve triiyodotironin artışı TSH uyarımında azalmaya sebebiyet verir. TSH'ın ise ana uyarıcı hormonu ise hipotalamustan salınan Tirotropin Releasing hormondur (17).



Şekil 1. Tiroid hormon döngüsü



Şekil 2. Tiroid bezi fizyolojisinin prensibi (18)

Tiroglobulin tiroid bezi glikoproteinidir. T3 ve T4 hormon üretiminde etken bir öncüdür. Tiroid hormonları insan kanına geçeceği dönemde Tg tiroid hücrelerince parçalara ayrılarak T3 ve T4 oluşumu meydana gelir. Ancak unutulmamalıdır ki dolaşıma katılım esnasında her ne kadar dönüşüm gerçekleşse dahi Tg'in de dolaşıma katılımı meydana gelir. Tiroid hormon sentezi döngüsünde önemli yapıtaşlarından bir tanesi de iyottur (8,10,11). Litaratüel bilgiye göre malign hastalarda serum TSH düzeyinin daha fazla olduğu bilinmektedir (19). Diferansiye tiroid karsinomlarında TSH uyarısına bağlı olarak tiroid hücrelerinde ki büyüme oranları artış gösterir (1).

2.2. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, ATA tarafından 2015 yılında yayınlanan kılavuzda tiroid bezi içerisindeki lezyonlar şeklinde tarif edilmektedir. Bunun sebebini ise tiroid nodüllerinin ultrasonografik olarak ana dokudan farklılık göstermesi olarak tanımlamaktadır. Tiroid nodülleri soliter, multiple, kistik veya solid olarak dört ana başlığa ayrılmıştır (1).

Kadın hastalarda ele gelen tiroid nodüllerinin %5 oranında erkek hastalarda ise %1 oranına yakın olduğunu ortaya konmuştur. İlerleyen yaş ile birlikte tiroid nodüllerin görülme ihtimali de artış göstermektedir (1). Nodüller el ile yaptığımız fizik muayenede de tespit edilebilmesinin yanında semptomatik şekilde de karşımıza çıkabilirler (20). Gelişen teknoloji ve sağlık merkezlerine ulaşımın kolaylaşması sebebi ile insidental olarak ortaya konan tiroid nodüllerinin %19 ila %68 civarı ile yüksek bir oranı temsil ettiği görülmüştür (1).

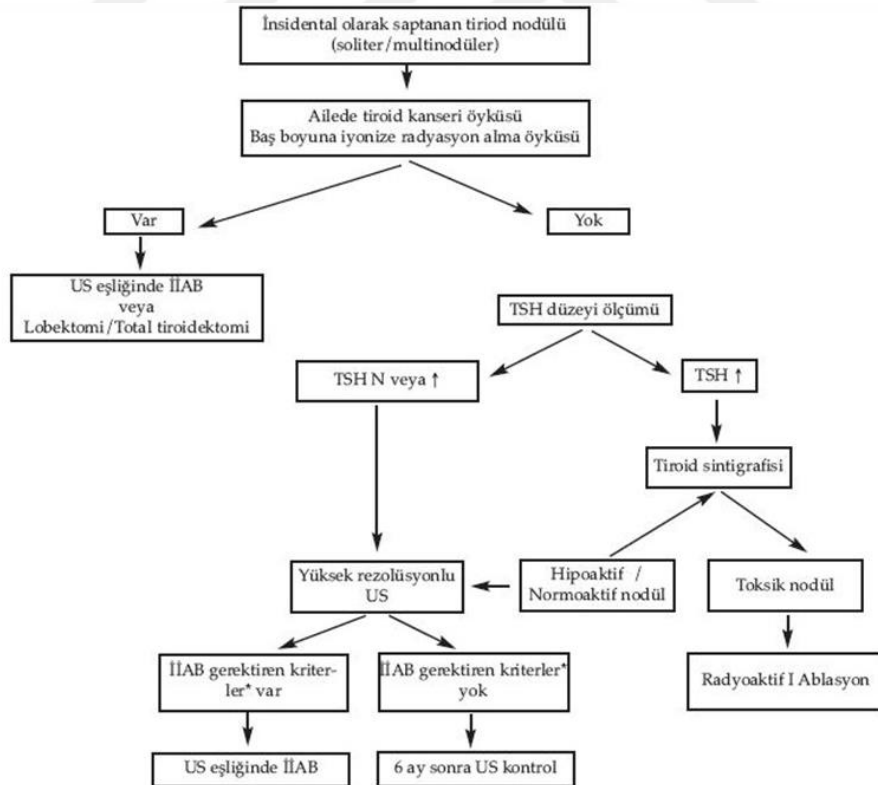
Tiroid nodülü saptandığında;

- TSH düzeyinin kontrolünü sağlamak,
- Tiroid Ultrasonografisi yaparak nodülün özelliklerinin değerlendirilmesi sağlamak gerekmektedir.

Bu iki maddenin değerlendirilmesi ile birlikte kanser riskinin dışlanması gerekliliği mevcuttur (20).

Tablo 1. Tiroid nodül tiplendirmesi (21)

ADENOM	KİSTİK	KOLLOİD	KARSİNOM	Diğer
• Makrofoliküler adenom (basit kolloid) • Mikrofoliküler adenom (fetal) • Embriyonel adenom (trabeküler) • Hurtle hücreli adenom (oksifilik, onkositik) • Atipik adenom • Papiller adenom • Taşlı yüzük adenom	• Basit Kist • Kistik/Solid tümörler	• Multinodüler guatrda baskın nodül	• Papiller karsinom • Foliküler karsinom • Medüller karsinom • Anaplastik karsinom • Diğer (Lenfoma)	• İnflamatuvar tiroid bozuklukları - Subakut tiroidit - Kronik Lenfositik tiroidit - Granümatöz Hastalıklar • Gelişimsel anomaliler - Dermoid • Tek taraflı lob agenezisi



Şekil 3. Tiroid nodüllerine yaklaşım

2.2.1. Tiroid nodüllerine yaklaşımda öykü ve fizik muayene

Tiroid nodüllerine yaklaşımda öncelikle fizik muayenenin ana basamağı olan palpasyon ile tiroid muayenesi gelir. Hasta öyküsünün değerlendirilmesi ve palpasyon da öncelikle malignite dışlanması açısından malignite risk faktörlerinin sorulması ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyasyon maruziyeti, aile öyküsü vs. tiroid malignitelerinde artışa yol açan hasta öyküsü sırasında başlıca sorulması gereken sorulardır (22). Palpasyonda tiroid nodülü ele gelir ise nodülün sertliği, fıkse olma durumu, ele gelen servikal lenf nodu olup olmadığına öncelikle dikkat edilmelidir (21).

2.2.2. Tiroid nodüllerine yaklaşımda laboratuvar

1 cm'den büyük nodülü olan herkeste öncelik ile serum TSH düzeyi değerlendirilmelidir (1). Bizleri malignite düşünmeye TSH düzeyinin artmış olması yönlendiren faktörlerin başında gelmektedir. TSH normal değerlerin dışında bulunuyor ise diğer serum tiroid hormon düzeylerinin de değerlendirilmesi gereklidir (T3,T4 vs.) (19).

2.2.3. Tiroid nodüllerine yaklaşımda görüntüleme

Fizik muayenede ele gelen tiroid nodülü saptanan veya yapılan başka bir radyolojik yöntemde tiroid nodülü saptanan tüm hastalarda tiroid ultrasonografisi yaparak tiroid nodülünün değerlendirilmesi gereklidir. Bu sayede detaylı olarak tüm tiroid bezi değerlendirilerek başka bir nodül olup olmadığı ve de nodüllerin radyolojik özellikleri saptanır (22). Mikrokalsifikasyonlar, düzensiz kenarlar,

hipoekojenite, vaskülerite artışı, nodül boyunun eninden uzun olması malignite lehine bulgulardır (23–25).

Tablo 2. Görüntülemeye göre malign ve benign nodüllere yönelim (20)

<u>Malign</u>	<u>Benign</u>
Hipoekoik	Hiperekoik
Mikrokalsifikasyon	Yumurta Kabuğu Kalsifikasyon
Düzensiz Sınırlar	Düzenli Sınırlar
Yükseklik>Genişlik	Süngerimsi nodül
Nodül içi kanlanma artışı	Periferik Kanlanma
Kas invazyonu	Basit Kistik nodül
Halo eksikliği	Halo Varlığı
Metastaz düşündüren lenf nodları varlığı	Reaktif Lenf nodu varlığı
	Multipl iç içe geçmiş nodüllerin varlığı

2.2.4. Tiroid nodüllerine yaklaşımda ince iğne aspirasyon biyopsisi

Tiroid nodüllerinin histopatolojik değerlendirilmesini preoperatif dönemde ince iğne aspirasyon biyopsisi sağlar. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sayesinde gereksiz cerrahilerin önüne geçilir ve bu sayede gereksiz komplikasyonlardan uzaklaşmış olunur (22). İnce iğne aspirasyon biyopsisi ultrasonografik görüntüleme eşliğinde veya görüntüleme eşliğinde bulunmadan da yapılabilmektedir (26).

Bazı durumlarda İİAB'nin görüntüle eşliğinde yapılması önerilmektedir (27);

- Ele gelmeyen >1cm tiroid nodülleri
- Ele gelen <1,5 cm tiroid nodülleri
- Derin yerleşimli nodüller

- Vasküler yapılara komşuluk gösteren nodüller
- Bir önceki İİAB'si tanısal olmayan nodüller
- Ele gelmeyen Lenf Nodu varlığında

ATA 2015 kılavuzunda önerilen İİAB endikasyonları;

- $\geq 1,5$ cm nodüller
- >1 cm olan aynı zamanda da görüntülemeye yüksek veya orta risk içeriyor ise İİAB yapma gerekliliği doğmaktadır (1).

Tiroid İİAB'nin spesifitesi yüksek olup, hata payı düşüktür. Örneğin yanlış pozitiflik oranı %0,5 olup, yanlış negatiflik oranı ise bundan biraz fazla olarak %3 değerine tekabül etmektedir (28). Tiroid İİAB sonucu elde edilen histopatolojik tanı Bethesda sınıflamasına göre sınıflanarak 6 farklı sınıfa ayrılmaktadır (29).

Tablo 3. Bethesda sınıflaması (9)

Kategori	Malignite Riski
Tanısal olmayan (I)	%5-10
Benign (II)	%0-3
Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon (III)	%10-30
Foliküler Neoplazi (IV)	%25-40
Malignite Şüphesi (V)	%50-75
Malign (VI)	%97-99

Tablo 4. Bethesda sınıflama kategorilerinin yönetimi (9)

Kategori	Ne yapmalıyız?
Tanısal olmayan (I)	USG eşliğinde İİAB'si tekrarı
Benign (II)	Radyolojik ve klinik takip
Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon (III)	İİAB tekrarı veya Moleküler test veya Cerrahi
Foliküler Neoplazi (IV)	Moleküler test veya Cerrahi
Malignite Şüphesi (V)	Cerrahi
Malign (VI)	Cerrahi

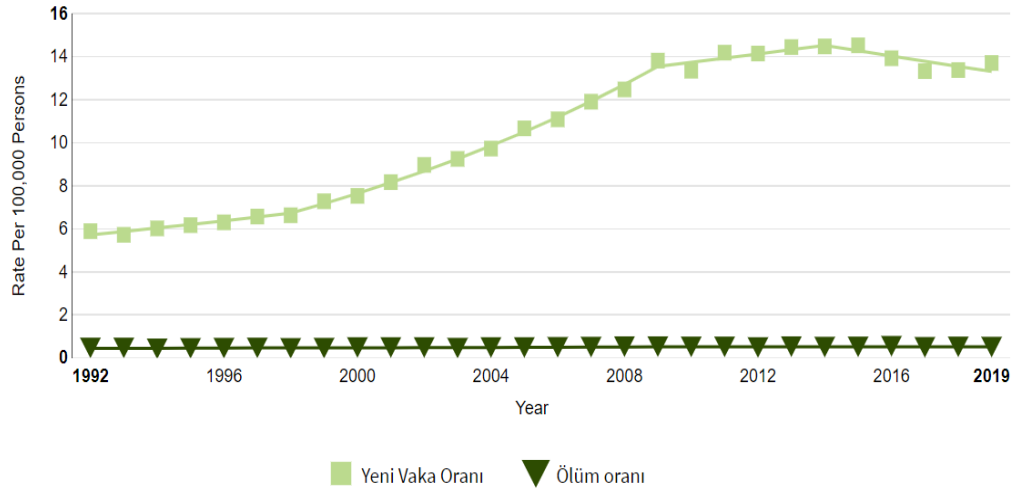
Tiroid İİAB her ne kadar kolay uygulanabilir bir işlem olsa dahi netice itibari ile invaziv bir işlemdir. Ayrıca yapılacak işlem için deneyimli bir girişimsel radyoloğa ve de sitopatoloğa ihtiyaç duyulmaktadır (9). En sık karşımıza çıkan komplikasyonlar hematoma ve de işlem alanında hissedilen ağrıdır (30).

2.3. Tiroid Maligniteleri

2.3.1. Tiroid kanseri epidemiyolojisi

Tiroid kanserleri günümüzde en yaygın görülen malign endokrin tümördür. Tüm kanser hastalarının %3,8'ini temsil eder. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür. Artan insidans oranı ile 2020'de küresel olarak dokuzuncu sırada yer almaktadır (2,3). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın Kanser Kontrol Programı çerçevesinde elde ettiği veriler baz alındığında ülkemizde 2017 yılı verilerine göre tiroid kanserleri kadınlarda 2. sırada (%11,9), erkeklerde ise 8. sırada (%2,7) yer aldığı ortaya konulmuştur (4). Tiroid Kanseri diğer kanserlere nazaran daha genç yaş grubunda meydana gelir. Ortanca yaşı 51 olmakla beraber

45-64 yaş aralığı tüm tiroid malignitelerin %42,1 oranla en büyük grubunu oluştur (31). Tiroid kanserleri genel olarak iyi bir prognoza sahip olmak ile birlikte 5 yıllık sağ kalımı yaklaşık olarak %98,4 e tekabül eder (31).



Şekil 4. Yıllara göre tiroid kanseri insidansı (31)

2.3.2. Tiroid kanserinde risk faktörleri

Tablo 5. Tiroid kanserleri risk faktörleri (32)

YÜKSEK RİSK	- Radyasyona maruz kalma (baş ve boyun bölgesi) - Kromozomal (genetik) değişiklikler - Kalıtsal Koşullar • Ailesel MTK • Sendromik olmayan FNMTK • Sendromik FNMTK
DÜŞÜK RİSK	- İyot ile tiroid görüntüleme 131 - İyot eksikliği - Yüksek TSH seviyesi - Otoimmünite - Tiroid nodül/leri - Çevresel kanserojenler - Yaşam tarzı ve diyet - Yüksek BMI
BELİRSİZ	Östrojen

MTK-Medüller tiroid kanseri; FNMTK-Ailesel medüller olmayan tiroid kanseri; BMI-vücut kitle indeksi

Radyoaktif ışınlar insan genomunu etkileyerek genom üzerinde çeşitli kırılmalara ve bozulmalara sebebiyet verir. Tiroid bezi çocukluk yaşlarında daha fazla hassastır ve de bu ışımalardan daha fazla etkilenir (33). Yapılan deneysel çalışmalarda radyoaktif ışımların etkisi sebebi ile RET/PTK'yi indüklediği ortaya konulmuştur. Çernobil nükleer reaktörü patlamasından sonraki dönemde yapılan araştırmalarda RET/PTK genlerinde ki bozulmalara bağlı olarak tiroid papiller karsinomunda artış yaşandığı görülmüştür (34,35). Aynı şekilde baş boyun ve çene cerrahisi öncesinde alınan radyasyonun etkisi ile (örneğin bilgisayarlı tomografi) de tiroid kanserlerinin artış gösterdiği saptanmıştır (36).

Tiroid kanseri gelişiminde kromozomal değişiklikler yüksek risk oluşturmaktadır. Tiroid kanseri gelişiminde mitojen ile aktivasyon gerçekleşen protein kinazların (MAPK) ve fosfoinositid 3 kinaz AKT (PI3K-AKT) yollarının aktivasyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Papiller tiroid karsinomunda rekombinasyon olayları ve nokta mutasyonlar MAPK yolağını aktive edilğinde etkilidir. Rekombinasyon yolağı büyük çoğunlukla radyoaktif ışınlar ile ilişkilendirilir iken (RET/PTK, PAX8/PPAR γ , BRAF/AKAP9), nokta mutasyonlar ise daha ziyade çevresel kaynaklıdır (RAS, BRAF) (33). Foliküler tiroid karsinomu gelişiminde ise translokasyon sebebi ile RAS onkogeni ve de PAX8/PPAR γ füzyon proteini etkili olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (37).

İnsan kalıtsal koşulları da tiroid kanseri gelişiminde yüksek risk oluşturan faktörlerdendir. Tiroid kanserleri içerisinde ailesel medüller olmayan tiroid karsinomu kalıtsal faktörlerden en sık etkilenen gruptur (33). Bu grup tiroid

kanserlerinin yaklaşık olarak %9'unu oluşturmaktadır. En yaygın alt tipi papiller tiroid karsinomu olup ardından ise sıra ile foliküler karsinom, anaplastik karsinom ve de hurtle hücreli karsinom (HHK) gelmektedir (38,39). Bu hasta grubunun yaklaşık olarak %5'i sendromlar içerisinde ortaya çıkmaktadır. Cowden sendromu, familial adönomatöz polipozis, Carney kompleksi otozomal dominant grupta sayılabilir iken otozomal resesif grupta ise Werner sendromu sayılabilir. Ailesel medüller tiroid karsinomu sporadik medüller tiroid karsinomuna göre daha az görülmektedir. MEN2A, MEN2B ve ailesel medüller tiroid karsinomu içerisinde RET protoonkogeni üzerinden kalıtsal medüller tiroid karsinomu gelişimi gerçekleşir (40).

İyot tiroid hormonlarının üretiminde gereklidir. Üretimde ki etkisi sebebi ile iyot eksikliği olduğunda tiroid hormon seviyesinde azalma meydana gelmesi kaçınılmazdır. Tiroid hormon düzeylerinin azalması ile birlikte hormonal feedback sebebi ile TSH hormonunda artış meydana gelir. TSH değerlerinin artışı ile birlikte tiroid kanserinin TSH seviyesi alt düzeyde yer alanlara göre yüksek olanlarda dört kat fazla görüldüğü yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (19).

Papiller tiroid karsinomu gelişiminde otoimmün tiroid hastalıklarında gözüken yüksek TSH seviyesi foliküler hücrelerde artışa neden olarak kanser gelişim riskini arttırır (41).

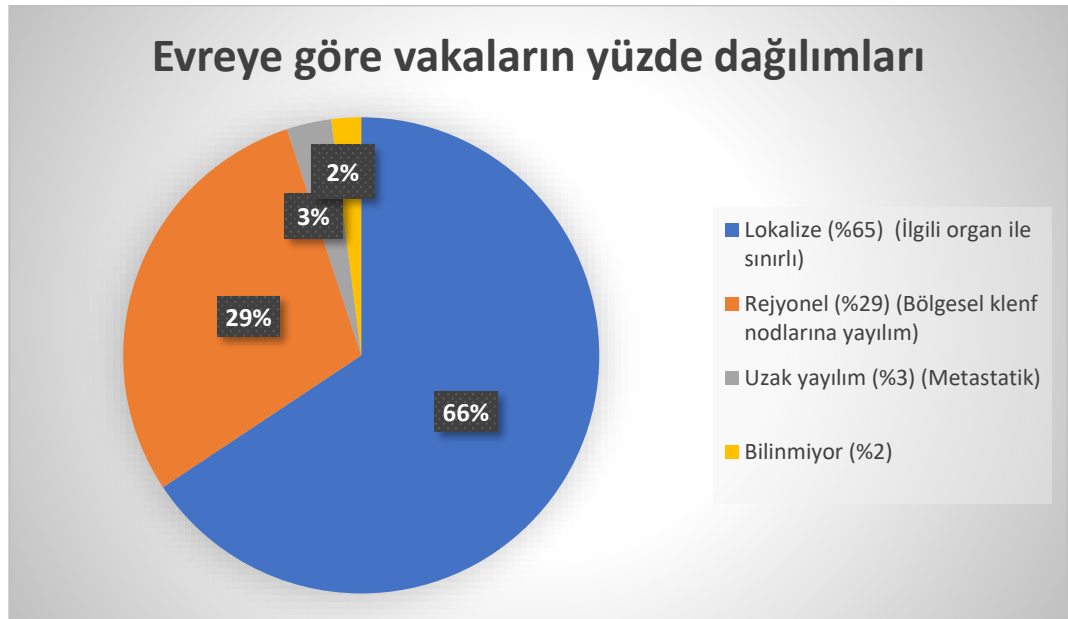
Bunlar ile birlikte çevresel kanserojenler, yaşam tarzı ve diyet ve de yüksek BMI düşük risk faktörleri içerisinde yer alırken, östrojenin etkisi ise belirsizliğini korumaktadır (32).

2.3.3. Tiroid Kanseri klinik belirtileri

- Ses kısıklığı
- Ağrı
- Yutma güçlüğü
- Şişlik
- Boyun asimetrisi tiroid kanserlerinin başlıca klinik belirtileridir (42).

2.3.4. Tiroid kanserinde sağkalım

Tiroid kanserleri genel olarak iyi bir prognoza sahip olmak ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre 5 yıllık sağ kalımı yaklaşık olarak %98,4'e tekabül eder. Tiroid kanserleri ne kadar erken dönemde saptanır ise sağkalım da o kadar yüksek olmaktadır. Örneğin lokalize dönemde saptanan tiroid kanserlerinin sağ kalım oranı %99,9'u bulmaktadır. Tiroid kanserinin mortalite oranı kadın ve erkek popülasyonda eşit olmakla beraber %0,5'tir (31).



Şekil 5. Evreye göre tiroid kanserlerinin yüzdesel dağılımı (31)



Şekil 6. Beş yıllık göreceli sağkalım dağılımı (31)

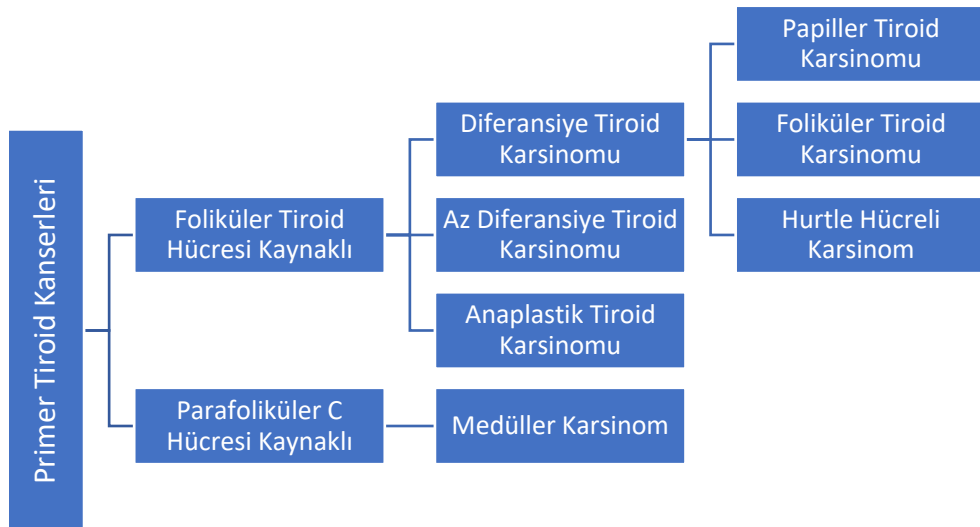
2.3.5. Tiroid kanserinde tarama yöntemleri

Güney Kore’de devlet tarafından tiroid kanseri tarama programına alınarak görüntüleme yapıldığında tiroid kanseri insidansında büyük bir artış olarak en çok görülen kanser olmuş ve de ameliyat sayısında çok büyük bir artış meydana gelmiştir. Ancak mortalite oranı değişmemiştir (%0,5) (43). Bu çalışmanın gösterdiği mortalite oranı ile ABD mortalite oranı benzerlik göstermektedir (31). Bunlarla birlikte elde edilen veriler ışığında United States Preventive Services Task Force sağlıklı asemptomatik kişilerde tiroid kanseri taraması yapılmamalıdır şeklinde önermektedir. Önerilerine göre asemptomatik sağlıklı bireyler dışında ki insanlarda; çocukluk çağında radyoaktif ışınlara maruziyet, nükleer afete maruziyet, aile öyküsü vb. risk faktörleri durumunda fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile tarama yapılması gerekmektedir (42).

2.3.6. Tiroid kanseri sınıflandırması

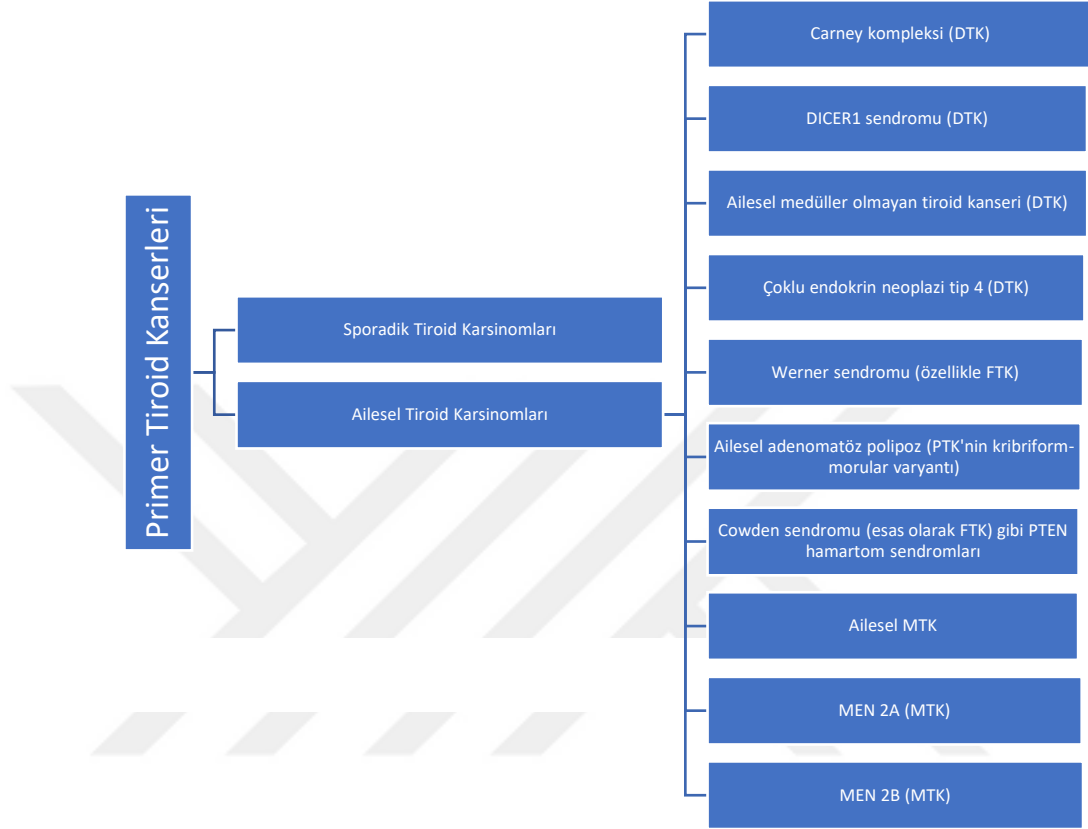
Tiroid kanserleri, tiroid parankim hücrelerinin kanserleşmesi ile birlikte meydana gelmektedir. Tiroid parankimi histolojik olarak iki ana hücre grubundan ibarettir. İki ana hücre grubunu tiroid foliküler hücreleri ve parafoliküler hücreler olarak ikiye ayırmak mümkündür. DTK'ye yol açan tiroid foliküler hücrelerinden tüm tiroid malignitelerinin büyük çoğunluğunu oluşturan PTK (%85), foliküler tiroid karsinomu ve hurtle hücreli karsinom (%12) köken alır. Undiferansiye tiroid kanserlerinden MTK'ye yol açan ise parafoliküler (C) hücreleridir. Diğer undiferansiye tiroid karsinom tipi ise ATK'dir (1,3,6,7). Özetlemek gerekir ise tiroid kanserleri genel itibari ile düşük mortalite oranına sahiptir. Ancak asla gözden kaçırmamamız gereken şey düşük mortalite oranı ile yüksek mortalite oranı arasında geniş bir alana yayılmış olmasıdır.

Tablo 6. Primer Tiroid kanserleri sınıflaması (hücre kökenine göre) (44)



Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan DTK üç alt başlık halinde incelenebilir. Bu alt başlıklar papiller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu ve hurtle hücreli karsinomdur (44). En iyi prognoz gösteren tip PTK'dir. Boyun servikal lenf nodlarına öncelikle olmak üzere metastatik durum gösterirler. Az miktarda olsa da akciğer metastazı yapma durumu da mevcuttur. FTK, HHK ve az diferansiye tiroid karsinomları daha ziyade hematojen metastaz yaparlar. Uzak metastaz odakları öncelik ile akciğer ve kemiktir. ATK ise hızlı büyüyen kötü prognoza sahip tümörlerdir. Hızlı büyüme ile birlikte metastaz gösterme ihtimalleri yüksektir. En yaygın metastatik bölgeleri akciğer, kemik ve beyin temsil eder (45). MTK'ler de bazı hastalarda ilk bulgu ele gelen lenf nodu büyümesidir. Ele gelen MTK'si bulunan hasta popülasyonu %70 oranda boyun servikal lenf nodlarında metastaz göstermektedir (46).

Tablo 7. Primer tiroid kanserleri sınıflaması (kalıtsal sınıflama) (44)



2.3.7. Tiroid kanseri evrelemesi

Tiroid kanseri için en sık kullanılan evreleme sistemi, en son 2017 yılında güncellemesi gerçekleşen American Joint Committee on Cancer (AJCC) grubunun literatüre eklediği TNM evreleme sistemidir.

Tiroid kanserinin alt tipine ve alt tip içerisinde hasta yaşına göre (<55,>55) evreleme sistemi TNM sınıflaması ile korele edilerek evrelendirme yapılır. T kategorisi malign dokunun boyutunu, N kategorisi lenf nodu metastazını, M kategorisi ise akciğer ve kemik dokusu gibi insan vücudunun uzak alanlarına herhangi bir metastazı göstermektedir (47).

Tiroid kanserleri evre I (1) ile evre IV (4) arasında evrelendirilir. Tablo 7 ve 8’de diferansiye tiroid kanser evrelemesi gösterilmektedir (47).

Tablo 8. AJCC’ye göre diferansiye tiroid kanseri evrelemesi >55 yaş

AJCC	Evre Alt Gruplandırması	Evre açıklaması
I	T1 N0/NX M0	Tiroidde ki tümöral doku =<2 cm ve intratiroidal (T1) yerleşimlidir. Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur. (N0) / lenf nodu metastazı bilinmeyen (NX) şeklinde ifade edilir. Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
I	T2 N0/NX M0	Tiroidde ki tümöral doku >2 cm ve =<4 cm ve intratiroidal (T2) yerleşimlidir. Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur. (N0) / lenf nodu metastazı bilinmeyen (NX) şeklinde ifade edilir. Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
II	T1 N1a/N1b M0	Tiroidde ki tümöral doku <2 cm ve intratiroidal(T1) yerleşimlidir. Level 6 veya level 7 lenf nodu metastazı (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal (delphian) veya üst mediastinal) (tek taraflı veya bilateral) mevcuttur (N1a). /level 1,2,3,4,5 (unilateral, bilateral veya kontralateral) veya retrofaringeal lenf nodları metastazı mevcuttur (N1b). Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
II	T2 N1a/N1b M0	Tiroidde ki tümöral doku >2 cm ve =<4 cm ve intratiroidal (T2) yerleşimlidir. Level 6 veya level 7 lenf nodu metastazı (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal (delphian) veya üst mediastinal) (tek taraflı veya bilateral) mevcuttur (N1a). /level 1,2,3,4,5 (unilateral, bilateral veya kontralateral) veya retrofaringeal lenf nodları metastazı mevcuttur(N1b). Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
II	T3a/T3b Herhangi bir N M0	Tiroidde ki tümöral doku >4cm ve intratiroidal(T3a) yerleşimlidir / herhangi bir boyutta ki tümöral doku da ekstatiroidal yayılımının sadece strep kaslarda (sternohiyoid, sternotiroid, tirohiyoid veya omohiyoid kas) mevcut olmasıdır (T3b). Herhangi bir N paterni. (N0, N1, NX) Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
III	T4A Herhangi bir N M0	Tiroidde herhangi bir boyutta ki tümöral doku da ekstatiroidal yayılımının cilt altı veya larenks veya trakea veya özefagus veya rekürren laringeal sinir de mevcut olmasıdır. (T4a) Herhangi bir N paterni. (N0, N1, NX) Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
IVA	T4b Herhangi bir N M0	Tiroidde herhangi bir boyutta ki tümöral doku da ekstatiroidal yayılımının prevertebral fasya veya mediastinal damarlar veya karotis arter etrafında mevcut olmasıdır. (T4b) Herhangi bir N paterni. (N0, N1, NX) Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
IVB	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	Herhangi bir T paterni. Herhangi bir N paterni. Uzak metastaz varlığı mevcuttur. (M1)

Tablo 9. AJCC’ye göre diferansiye tiroid kanseri evrelemesi <55 yaş

AJCC	Evre Alt Gruplandırması	Evre açıklaması
I	Herhangi bir T Herhangi bir N M0	Herhangi bir T paterni. Herhangi bir N paterni. Uzak metastaz mevcut değildir. (M0)
II	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	Herhangi bir T paterni. Herhangi bir N paterni. Uzak metastaz varlığı mevcuttur. (M1)

2.3.8. Tiroid kanseri tedavisi

Tiroid kanseri tedavisinde güncel yaklaşımda kullanılan tedavi seçenekleri cerrahi yaklaşım, radyoaktif iyot tedavisi (RAI), kemoterapi (KT), hormonal tedavi, kinaz inhibitörleri ve takip şeklinde sınıflandırılabilir (48). Alt başlıklar altında yaklaşıma baktığımızda cerrahi seçeneklerinde lobektomi, totale yakın tiroidektomi, total tiroidektomi ve trakeostomi sayılabilir. Tümöral dokuları yok etmek veya tümöral yükü azaltmak adına RAI tedavisi kullanılabilir. Tiroid kanserlerinin büyümesini azaltmak ve de nüks ihtimalini ortadan kaldırmak adına bu seçeneklerin yaşanma ihtimalini arttıran TSH hormonunu baskılamak bir tedavi seçeneğini temsil eder. Tirozin kinaz inhibitörleri ve Protein kinaz inhibitörleri sinyal yolları üzerinden blokaj yaparak tedavi seçeneklerinde kullanılır (44,48).

Evre I, II, III Papiller ve foliküler tiroid kanseri tedavi seçenekleri arasında cerrahi yaklaşım, RAI tedavisi, hormonal tedavi yer alır. Evre IV Papiller ve foliküler tiroid kanserlerinde ise öncelikli amaç hastanın semptomlarını azaltmak, mümkün ise yok etmektir. Ancak genellikle hayat kalitesinin arttırımını sağlamak adına tedavi seçenekleri kullanılır.

Medüller tiroid kanserlerinde erken evre ise cerrahi tedavi seçeneği kullanılır. İleri evre ve metastatik medüller tiroid kanserlerin de ise tirozin kinaz inhibitörleri ve KT öncelikle kullanılır.

Anaplastik tiroid kanserlerin de palyatif seçenekler ön plandadır. Hayat kalitesinin artışı adına palyatif tiroidektomi, palyatif trakeostomi, KT, Radyoterapi (RT), protein kinaz inhibitörleri tedavi seçenekleri arasında yer alır (49).

Tablo 10. Tiroid kanserlerinde tedaviye yönelik seçenekler (49)

Kanser tipi	Kanser grade	Tedavi Yaklaşımları
Papiller tiroid karsinomu Foliküler tiroid karsinomu	Lokelize/rejyonal	Cerrahi RAI tedavisi Hormonal tedavi Eksternal RT
Papiller tiroid karsinomu Foliküler tiroid karsinomu	Metastatik	• İyoda duyarlı RAI tedavisi Hormonal tedavi • İyoda duyarsız Hormonal tedavi Protein kinaz inh. Cerrahi Eksternal RT
Nüks papiller tiroid karsinomu Nüks Foliküler tiroid karsinomu		Cerrahi Eksternal RT Kemoterapi Protein kinaz inh.
Medüller tiroid karsinomu	Lokelize	Cerrahi Eksternal RT
Medüller tiroid karsinomu	Lokal ileri/ metastatik	Protein kinaz inh. KT
Anaplastik tiroid karsinomu		Cerrahi Eksternal RT KT

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulundan 08.08.2022 tarihli 642 nolu karar ile onay alınmıştır.

Çalışmamızda Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında nodüler özellikli hastalıklar sonrası tiroid cerrahisi geçiren hastalar değerlendirilmiştir. Başlangıçta değerlendirmeye alınan hasta sayısı 1444 idi. Çalışmaya alınma kriteri olarak hastaların ötiroid olması kabul edildi. Ötiroid nodüler olup tiroid cerrahisi yapılan hasta sayısı 919 idi. 919 hastanın postoperatif spesimen patolojileri verilerine göre 517 si benign, 402 tanesi malign (Diferansiye tiroid kanserleri) karakter gösteriyordu. Preoperatif dönemde hipotiroidizm veya hipertiroidizmi mevcut olan (ötiroid olmayan) hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca nodüler tiroid hastalığı mevcut olmayan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmamıza sadece diferansiye tiroid kanseri olan malign hastalar dahil edilmiştir.

Benign hasta grubu ile malign hasta grubunun preoperatif dönemde hastanemiz laboratuvarında değerlendirilen serum tiroid hormon ve tiroglobulin değerleri (T3, T4, TSH, Tg) ve bu değerlerin oranları (T3/T4, T3/TSH, T4/TSH, Tg/TSH, TSH/Tg) karşılaştırıldı. Çalışmamızda T3 için pg/ml, T4 için ng/dl, TSH için μ IU/ml, Tg için ng/ml birimleri baz alınmıştır. Bu parametreler üzerinden benign/malign grupları ve malign grup kendi içerisinde karşılaştırıldı. Malign grup kendi içerisinde Bethesda sınıflaması, cTNM evrelemesi hesaplanarak ve bu evreleme içerisinde T-stage, N-stage hesaplanarak, ekstra tiroidal yayılım

durumu, lenfatik invazyon durumu, vasküler invazyon durumu ile karşılaştırılarak analiz edildi.

3.1. İstatiksel Yöntemler

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 21.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve sayısal parametreler medyan (min-max) veya ortalama $\pm$ SS, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogorov-Smirnov testi, histogram analizleri ve skewness/kurtosis verileri kullanıldı. Sayısal parametrelerin gruplar arası homojenite özelliklerinin analizi için Levene's Testi kullanıldı. Normal dağılım özelliği gösteren parametreler için bağımsız iki grubun karşılaştırılması için bağımsız t-testi kullanıldı. Normal dağılım özelliği göstermeyen parametrelerde iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann-Witney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım özelliği göstermeyen parametrelerde çoklu bağımsız grubun karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sayısal parametreler arası korelasyon ilişkisi için Spearman's korelasyon analizi testi uygulandı. Uygun parametrelerin birbiri üzerindeki etki profili analizi için basit lineer regresyon analizleri kullanıldı. Prediktif faktörlerin tespiti için Binary Logistik Regresyon analizi yapıldı. Binary ilişkilerin ve modellemelerdeki analizlerin doğruluğu Hosmer-Lemeshow Testi ile teyit edildi. İkili kategorik grupların birbiri ile ilişkisinin analizi için ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Mortalite

zerinde etkili olabilecek anlamlı parametreler ROC analizine tabi tutulmuş ve tanısal veriler ortaya konmuştur. Kategorik gruplar-sayısal parametreler arasındaki ilişkiler boxplot grafikleri ile özetlenmiştir. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 olarak baz alınmış ve $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

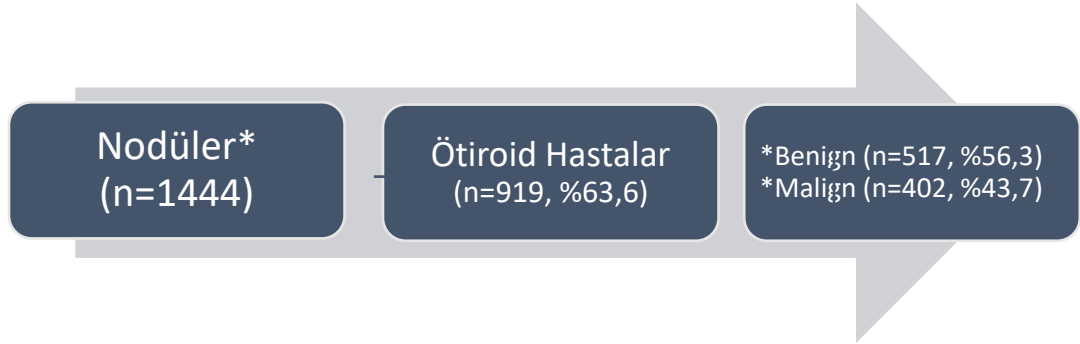
GENEL ÖRNEKLEM ANALİZİ

Tablo 11. Hastaların demografik verileriyle ilgili tanımlayıcı veriler

		Frekans (N)	Yüzde (%)
Yaş Grubu	17-54 yaş	930	64,4
	≥ 55 yaş	514	35,6
Cinsiyet	Kadın	1075	74,4
	Erkek	369	25,6



Şekil 7. Cinsiyet gruplarının örneklem yüzdeleri

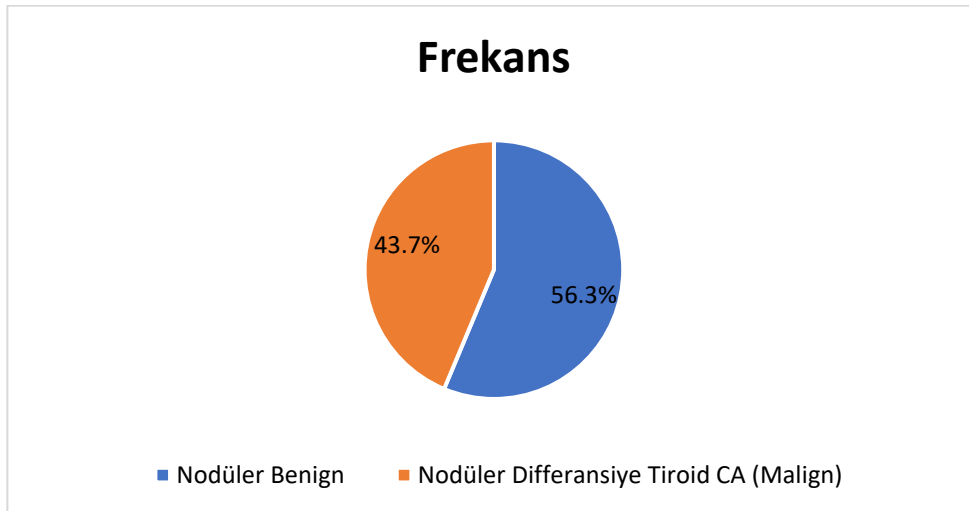


Şekil 8. Nodüler ötiroid hastaların dağılım şeması

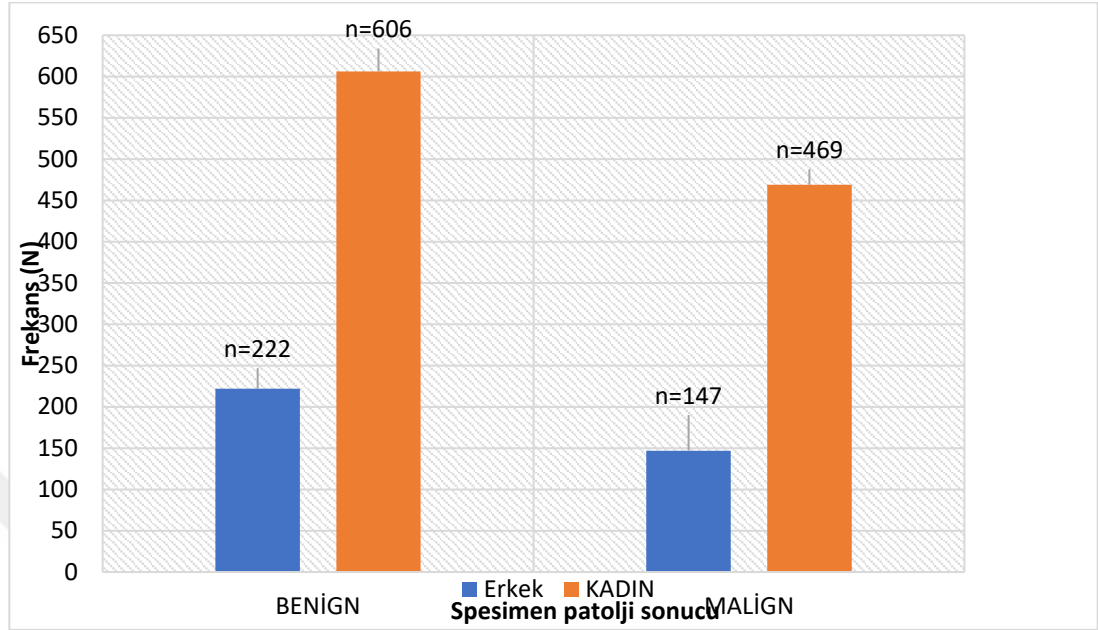
(Laboratuvar değerlerinin analizinde ötiroid özellikli hastalar baz alınmıştır. Eksik laboratuvar verisi olan hastalar harici tutulmuştur. Nodüler olmayan vakalar çalışmada harici bırakılmıştır.)

Tablo 12. Nodül boyutlarının ve malign hastalardaki tümöral doku çaplarının genel istatistiksel dağılımı

Parametre	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama± SS
Nodül boyutu (cm)	0,2	9,0	2,0	2,39±1,44
Tümöral doku çapı (cm)	0,02	9,0	1,1	1,40±1,19



Şekil 9. Malign ve benign örneklem yüzdeleri



Şekil 10. Malign-benign gruplarının cinsiyet ilişkisi analiz şeması

Tablo 13. Preoperatif sonografik değerlendirmede (USG) reaktif ve/ veya patolojik lenf nodu (LN) varlığı analizi

		Frekans (N)	%
USG'de LN varlığı	VAR (+)	235	16,3
	YOK (-)	452	31,3
	Total :		47,6

*n=757 (%52,4) hasta için ilgili veri not edilmemiştir.



Şekil 11. Genel örneklem içerisinde papiller kanserlerin dağılım şeması

Tablo 14. Spesimenin patolojik incelemesinde çıkan paratiroid dokularının görülme frekansları

		Frekans (N)	%
Paratiroid görüldü mü?	EVET (+)	266	18,4
	HAYIR (-)	1178	81,6
	Total:	1444	100,0

Tablo 15. Spesimenin patolojik incelemede çıkan paratiroid doku sayılarının istatistiksel dağılım özelliği

Parametre	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama± SS
Paratiroid sayısı	1	3	1	1,17±0,44

Tablo 16. Spesimenin patolojik incelemede çıkan Lenf nodlarının görülme frekansları

		Frekans (N)	%
LN görüldü mü?	EVET (+)	452	31,3
	HAYIR (-)	992	68,7
	Total:	1444	100,0

Tablo 17. Spesimenin patolojik incelemede görülen total LN sayılarının istatistiksel dağılım özelliği

Parametre	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama± SS
Total lenf nodu sayısı	1	86	2	4,49±7,67

Tablo 18. Çıkarılan metastatik lenf nodlarının istatistiksel dağılımı

Parametre	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama±SS
Çıkarılan metastatik LN sayısı	1	21	2	3,81±4,17
Çıkarılan metastatik LN boyutu (mm)	0,23	70,0	10,0	13,62±14,10

Tablo 19. Malign hastalardaki lezyon yayılım paterni ve cerrahi sınır karakteristiklerinin dağılım özeti

		Frekans (N)	%
Ekstra-tiroidal Yayılım	VAR (+)	69	11,2
	YOK (-)	547	88,8
Lenfatik İnvazyon	VAR (+)	34	5,5
	YOK (-)	582	94,5
Vasküler İnvazyon	VAR (+)	47	7,6
	YOK (-)	569	92,4
Cerrahi Sınır	POZİTİF (+)	70	11,4
	NEGATİF (-)	546	88,6

Tablo 20. Genel hasta grubunda Bethesda sınıflaması, frekans ve yüzde verileri

Bethesda Sınıflaması	Frekans (N)	%
I	4	0,3
II	226	15,7
III	138	9,6
IV	88	6,1
V	69	4,8
VI	152	10,5

Tablo 21. Genel örneklemdaki malign hastalardaki cTNM sınıfları, frekans ve yüzde verileri

cTNM Sınıflaması	Frekans (N)	%
I	437	70,9
II	178	28,9
III	1	0,2

Genel örneklem grubunda cinsiyet ile spesimen patoloji sonucu (benign-malign) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan ki-kare analizine göre cinsiyet ile sonuç arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Genel örneklem grubunda, cinsiyete ile sonuç (benign-malign) ilişkisinin analizi*

Cinsiyet		BENİGN	MALİGN	Toplam	X^2	p
Kadın	n	606	469	1075	1,614	0,223
	%	56,4	43,6	100		
Erkek	n	222	147	369		
	%	60,2	39,8	100		
Toplam	n	828	616	1444		
	%	57,3	42,7	100		

*ki-kare analizi

Genel örneklem grubunda yaş grupları ile spesimen patoloji sonucu (benign-malign) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan ki-kare analizine göre yaş grupları ile sonuç arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Genel örneklem grubunda, yaş grupları ile sonuç (benign-malign) ilişkisinin analizi*

Yaş Grubu		BENİGN	MALİGN	Toplam	X^2	p
17-54 yaş	n	522	408	930	1,568	0,222
	%	56,1	43,9	100		
≥ 55 yaş	n	306	208	514		
	%	59,5	40,5	100		
Toplam	n	828	616	1444		
	%	57,3	42,7	100		

*ki-kare analizi

Genel örneklem grubunda Bethesda sınıfları (I-VI) ile spesimen patoloji sonucu (benign-malign) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan incelemede sınıf V ve VI da malignite hakimiyeti olduğu, diğer taraftan sınıf düzeyi yükseldikçe malignite oranlarının arttığı görülmüş ve Bethesda sınıfları ile sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($X^2(5) = 235,706$, $p<0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24. Genel örneklem grubunda, Bethesda sınıfları (I-VI) ile sonuç (benign-malign) arasındaki istatistiksel ilişkinin analizi*

			BENİGN	MALİGN	Total
BETHESDA	Sınıf I	n	4	0	4
		%	100	0	100
	Sınıf II	n	188	38	226
		%	83,2	16,8	100
	Sınıf III	n	75	63	138
		%	54,3	45,7	100
	Sınıf IV	n	54	34	88
		%	61,4	38,6	100
	Sınıf V	n	28	41	69
		%	40,6	59,4	100
	Sınıf VI	n	7	145	152
		%	4,6	95,4	100
Total		n	356	321	677
		%	52,6	47,4	100
p<0,001					

*Ki kara analizi; $X^2(5)$ Pearson chi-square=235,706

ÖTİROİD HASTA GRUBU ANALİZİ

Ötiroid hasta grubuna ait yaş, klinik durum, görüntüleme özellikleri, laboratuvar verileri, coğrafik durum ve oransal değerlerin benign-malign gruplarla ilişkisi özetlenmiştir (Tablo 25, şekil 12-13-14).

Tablo 25. Ötiroid hasta grubuna ait tanımlayıcı veriler, demografik ve laboratuvar özellikler

Ötiroid Hasta Grubu Genel Özet			
Parametre ^a	BENİGN [‡] (n=517, %56,3)	MALİGN (n=402, %43,7)	^Φ p
Yaş* ^β (Ortalama± SS), yıl	49,85±11,71	47,88±12,79	0,048
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	394 (%55,3)	318 (%44,7)	0,30
Erkek	123(%59,4)	84 (%40,6)	
Nodül Boyutu (cm)	2,40 (0,20-9,0)	1,60 (0,20-7,50)	<0,001
Tümöral doku çapı (cm)	-	1,20 (1,0-9,0)	
Ekstra-tiroidal Yayılım, n (%)			
Var (+)	-	45 (%11,2)	
Yok (-)	-	357 (%88,8)	
Lenfatik İnvazyon, n (%)			
Var (+)	-	23 (5,7%)	
Yok (-)	-	379 (%94,3)	
Vasküler İnvazyon, n (%)			
Var (+)	-	33 (8,2%)	
Yok (-)	-	369 (%91,8)	
Kıyı Şeridi Durumu, n (%)			
Kıyı şeridi değil (-)	193 (%53,6)	167 (%46,4)	0,02
Kıyı şeridi (+)	43 (%69,4)	19 (%30,6)	
Karadeniz Bölgesi, n (%)			
Karadeniz bölgesi (+)	163 (%52,4)	148 (%47,6)	0,01
Karadeniz bölgesi değil (-)	73 (%65,8)	38 (%34,2)	
fT3 (pg/ml)	3,40 (2,43-4,50)	3,30 (2,18-4,50)	0,002
fT4 (ng/dL)	0,91 (0,58-1,38)	0,93 (0,58-1,38)	0,16
TSH (IU/ml)	1,28 (0,39-5,07)	1,65 (0,38-5,24)	<0,001
TG (ng/ml)	85,0 (0,20-2963,0)	27,15 (0,04-18937,0)	<0,001
T3/T4	3,80 (1,84-6,33)	3,59 (1,73-6,94)	0,002
T3/TSH	2,65 (0,48-9,23)	2,02 (0,41-8,97)	<0,001
T4/TSH	0,71 (0,11-3,19)	0,53 (0,14-2,97)	<0,001
TG/TSH	62,75 (0,09-3265,0)	14,36 (0,04-13100,0)	<0,001
TSH/TG	0,01 (0.0003-10,60)	1,25 (0.000076-22,48)	<0,001

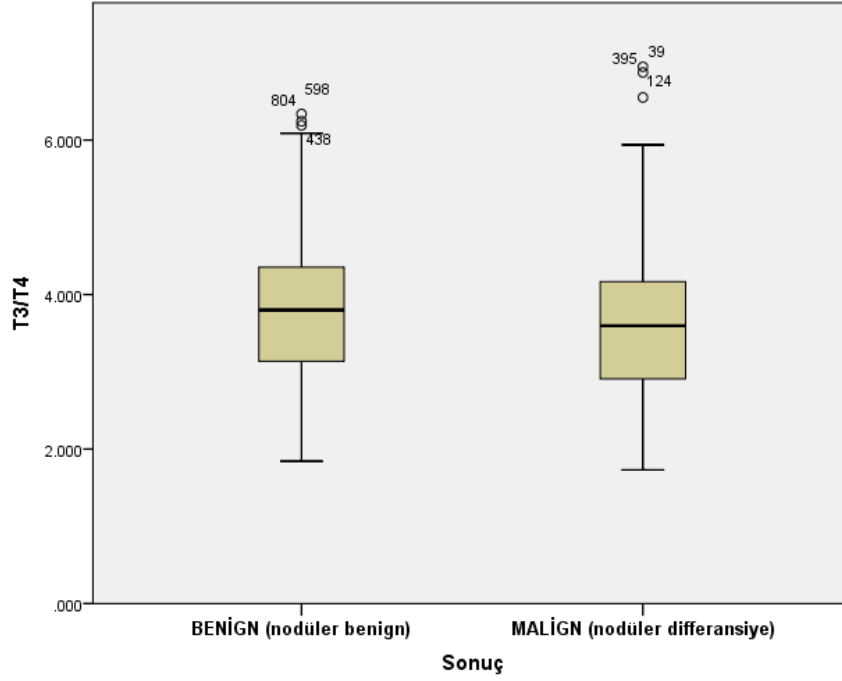
[‡] Nodüler benign

^Φ Nodüler diferansiye Tiroid CA

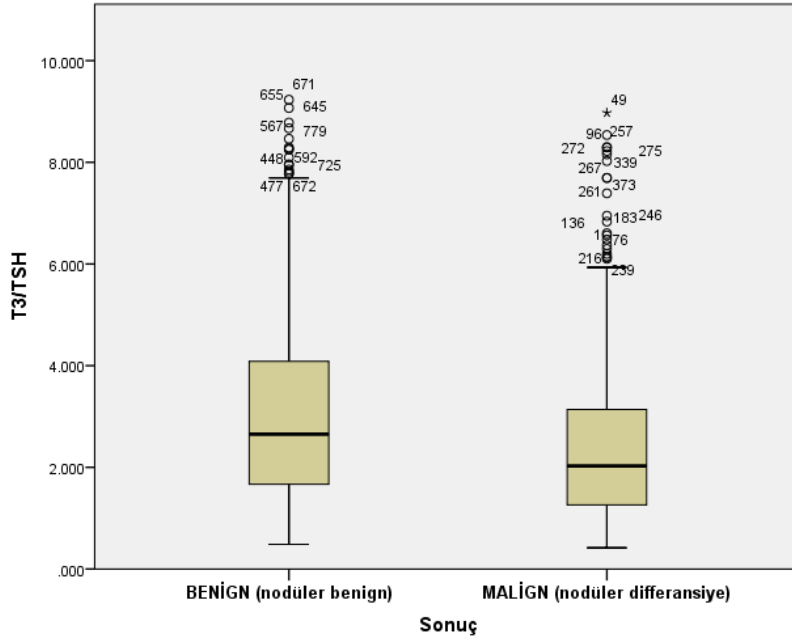
* Yaş parametresi normal dağılım paterni göstermiş olup, ortalama± ss şeklinde ifade edilmiştir. Diğer sayısal parametreler medyan (min-max) (IQR) olarak ifade edilmiştir.

^a Kategorik değişkenler arası ilişkiler ki-kare testi, sayısal veriler arası ilişkiler Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

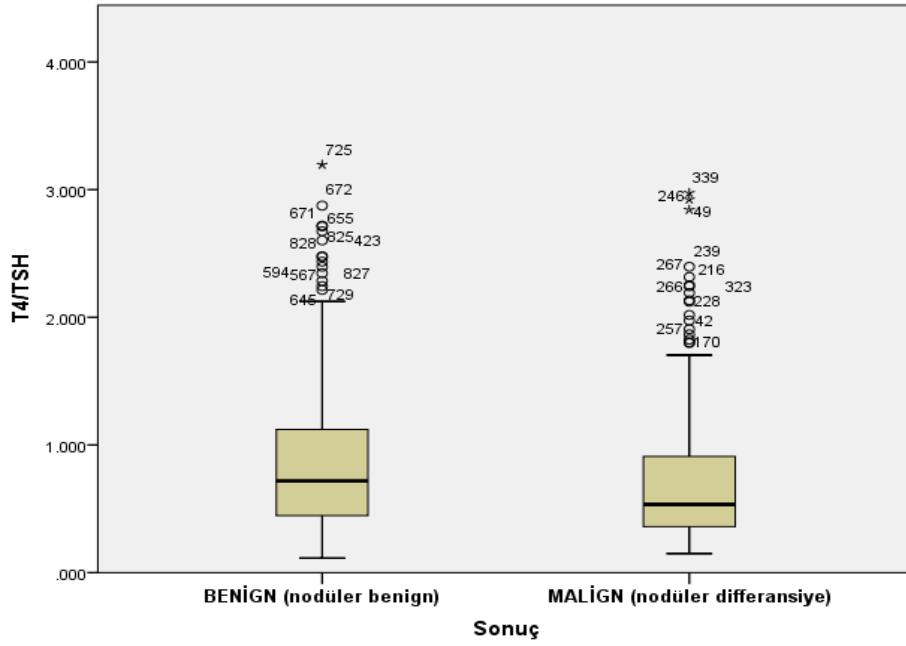
^β Bağımsız t-testi.



Şekil 12. T3/T4 parametresinin benign-malign gruplardaki dağılım şeması



Şekil 13. T3/TSH parametresinin benign-malign gruplardaki dağılım şeması



Şekil 14. T4/TSH parametresinin benign-malign gruptaki dağılım şeması

Tablo 26. Ötiroid malign hasta grubunun kendi içinde klasifikasyon dağılım özeti

ÖTİROİD HASTA MALİGN HASTA GRUBU (n=616)			
		Frekans (n)	%
T-STAGE	T1	447	72,6
	T2	85	13,8
	T3	78	12,7
	T4	6	1,0
N-STAGE ^a	N0	192	31,2
	N1	78	12,7
cTNM*	I	437	70,9
	II	178	28,9
	III	1	0,2

*cTNM: Clinical (klinik) TNM

^a n=346 (%56,2 malign hasta için ilgili veri not edilmemiştir.

Ötiroid hasta grubunda oransal değerlerin cinsiyet ilişkisi analiz edilmiştir. Yapılan incelemede erkek grubunda T3/T4 ($p=0,03$), T3/TSH ($p=0,02$), ve TG/TSH ($p=0,01$) değerlerinin daha yüksek olduğu, kadın grubunda ise TSH/TG ($p=0,01$) değerlerinin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (Tablo 27).

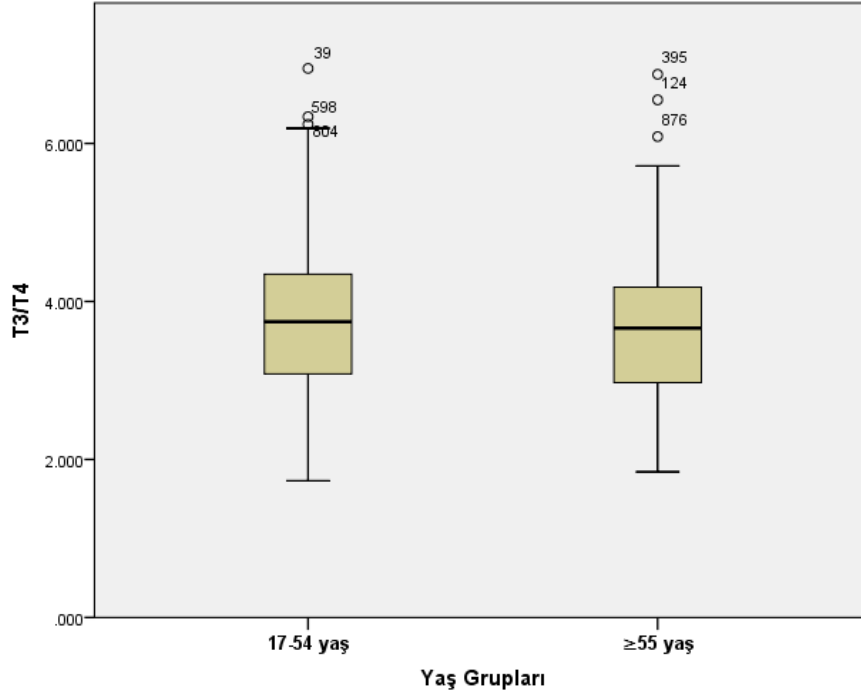
Tablo 27. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin cinsiyet ilişkisi

Lab.	KADIN (n=712)	ERKEK (n=207)	P
T3/T4	3,66 (1,73-6,94)	3,77 (1,90-6,55)	0,03
T3/TSH	2,30 (0,41-9,23)	2,59 (0,64-8,78)	0,02
T4/TSH	0,63 (0,11-3,19)	0,71 (0,14-2,71)	0,15
TG/TSH	28,18 (0,04-11617,0)	58,03 (0,04-13100,0)	0,01
TSH/TG	0,03 (0,0008-21,35)	0,01 (0,0007-22,48)	0,01

Ötiroid hasta grubunda oransal değerlerin yaş grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği araştırılmıştır. Yapılan incelemede T3/T4 değerlerinin 17-54 yaş grubunda daha yüksek olduğu ve anlamlı farklılık teşkil ettiği ($p=0,02$) görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 28, şekil 15).

Tablo 28. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin yaş gruplarıyla ilişkisi

Lab.	17-54 Yaş (n=606)	≥ 55 yaş (n=313)	P
T3/T4	3,74 (1,73-6,94)	3,66 (1,82-6,87)	0,02
T3/TSH	2,39 (0,41-9,23)	2,40 (0,48-9,07)	0,72
T4/TSH	0,64 (0,11-2,97)	0,68 (0,14-3,19)	0,57
TG/TSH	32,70 (0,05-6987,14)	25,84 (0,04-13100,0)	0,93
TSH/TG	0,03 (0,0001-17,70)	0,03 (0,0007-22,48)	0,93



Şekil 15. T3/T4 parametresinin yaş gruplarındaki dağılım şeması

Bethesda klasifikasyonu 6 grup (I-VI) olarak incelenmiş ve oransal değerlerin Bethesda grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği araştırılmıştır. Yapılan incelemede T3/TSH ($p=0,001$) değerinin I. sınıfta en yüksek ve IV. Sınıfta en düşük, T4/TSH ($p=0,004$) değerinin III. sınıfta en yüksek ve VI. Sınıfta en düşük, TG/TSH ($p<0,001$) değerinin II. Sınıfta en yüksek VI. Sınıfta en düşük, TSH/TG ($<0,001$) değerinin VI. Sınıfta en yüksek ve II. Sınıfta en düşük değerde olduğu ve farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. T3/T4 grubunun Bethesda grupları arasında anlamlı farklılık teşkil ettiği görülmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Ötiroid hasta grubunda (n=919), laboratuvar ve oransal parametrelerinin Bethesda sınıfları arası istatistiksel ilişkisinin analizi

	Bethesda Klasifikasyonu						p
	I (n=4)	II (n=152)	III (n=97)	IV (n=62)	V (n=48)	VI (n=102)	
	Medyan (min-max)						
T3/T4	4,03 (2,64-4,39)	3,76 (2,19-6,87)	3,64 (2,09-6,02)	3,76 (2,26-5,28)	3,74 (2,32-5,71)	3,67 (1,73-5,67)	0,94
T3/TSH	3,24 (1,51-5,15)	2,64 (0,61-8,29)	2,57 (0,50-9,23)	1,95 (0,70-7,04)	2,32 (0,70-6,94)	2,01 (0,41-8,97)	0,001
T4/TSH	0,73 (0,41-1,95)	0,72 (0,14-2,97)	0,78 (0,14-2,71)	0,57 (0,17-2,06)	0,65 (0,17-1,93)	0,51 (0,15-2,92)	0,004
TG/TSH	-	67,58 (0,10-2244,69)	57,50 (0,24-13100,0)	20,22 (0,09-502,27)	17,69 (0,07-11617,79)	11,72 (0,05-503,33)	<0,001
TSH/TG	-	0,014 (0,0004-9,50)	0,017 (0,0007-4,16)	0,049 (0,001-10,60)	0,056 (0,0008-13,70)	0,085 (0,001-17,70)	<0,001

Bethesda klasifikasyonu 3 grup (II, III-IV-V ve VI) olarak incelenmiş ve oransal değerlerin Bethesda grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği araştırılmıştır. Yapılan incelemede T3/TSH (p=0,001) değeri II. sınıfta en yüksek ve VI. sınıfta en düşük, T4/TSH (p=0,003) değeri II. sınıfta en yüksek ve VI. sınıfta en düşük, TG/TSH (p<0,001) değeri II. sınıfta en yüksek ve VI. sınıfta en düşük, TSH/TG (p<0,001) değerinin VI. sınıfta en yüksek ve II. sınıfta en düşük olduğu görülmüştür. T3/T4 değerinin Bethesda grupları arasında anlamlı farklılık teşkil etmediği görülmüştür (Tablo 30).

Tablo 30. Ötiroid hasta grubunda ($n=919$), laboratuvar ve oransal parametrelerinin Bethesda sınıfları (üç gruba indirgemiş gruplar) arası istatistiksel ilişkisinin analizi

	Bethesda Klasifikasyonu ϕ			p
	II ($n=152$)	III-IV-V ($n=207$)	VI ($n=102$)	
	Medyan (min-max)			
T3/T4	3,76 (2,19-6,87)	3,73 (2,09-6,02)	3,67 (1,73-5,67)	0,59
T3/TSH	2,64 (0,61-8,29)	2,41 (0,50-9,23)	2,01 (0,41-8,97)	0,001
T4/TSH	0,72 (0,14-2,97)	0,64 (0,14-2,71)	0,51 (0,15-2,92)	0,003
TG/TSH	67,58 (0,10-2244,69)	30,21 (0,07-13100,0)	11,72 (0,05-503,33)	<0,001
TSH/TG	0,014 (0,0004-9,50)	0,033 (0,00007-13,70)	0,085 (0,0019-17,70)	<0,001

ϕ Genel örneklem grubu, Bethesda sınıf II, III-IV-V ve VI olmak üzere 3 gruba ayrılmış; III-IV-V grubunun doğum yeri ile olan istatistiksel ilişkisi araştırılmıştır.

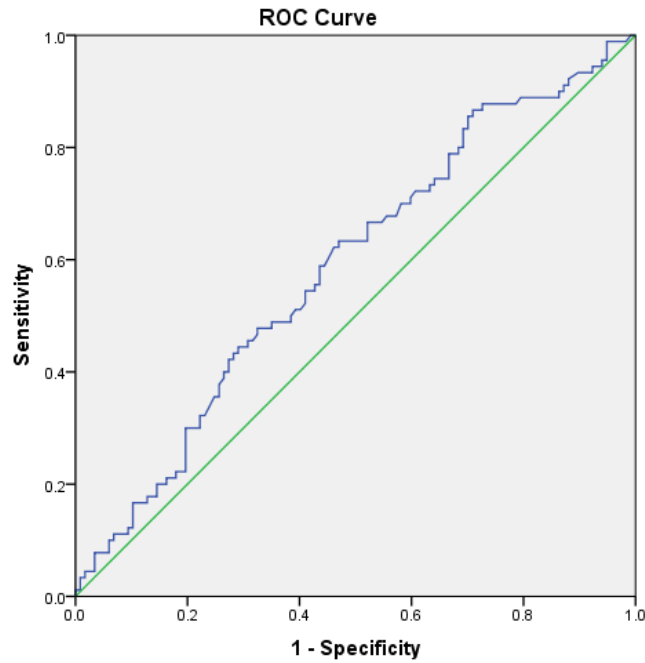
Ötiroid hasta grubunda; Bethesda III-IV-V grubuna dahil olan hastaların oransal değerlerinin benign-malign grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği araştırılmıştır. Yapılan incelemede T3/T4 değerinin benign grupta daha yüksek, malign grupta ise daha düşük olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir ($p=0,03$). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 31-32, şekil 16).

Tablo 31. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin Bethesda sınıf III-IV-V gruplarının (benign-malign) ilişkisi

	Bethesda Sınıf III-IV-V		
Lab.	Benign (n=117) [‡]	Malign (n=90) ^φ	p
T3/T4	3,80 (2,10-6,02)	3,60 (2,09-5,71)	0,03
T3/TSH	2,57 (0,65-9,23)	2,13 (0,50-8,29)	0,16
T4/TSH	0,64 (0,14-2,71)	0,62 (0,18-1,82)	0,50
TG/TSH	31,85 (0,09-32,65)	24,07 (0,07-13100,0)	0,56
TSH/TG	0,03 (0,0003-10,60)	0,041 (0,0007-13,70)	0,56

[‡] Nodüler benign

^φ Nodüler diferansiye Tiroid CA



Şekil 16. Ötiroid hasta grubunda malignite prediksyonunda, Bethesda III-IV-V için T3/T4 oranına ait ROC analizi

Tablo 32. Ötiroid hasta grubunda Bethesda III-IV-V grubu için T3/T4 oranının, malignite predikasyonu açısından tanısal verileri

	AUC (%95 CI)	Cut-off	P	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
T3/T4[¥] ‡	0,587 (0,509-0,665)	3,778	0,03	63,3	53,0

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı) Referans Kategori: Benign nodüler grup.

¥ Daha küçük değerler, daha pozitif (malignite lehine) vaka sayısı ile ilişkilidir. Analiz, ötiroid Bethesda III-IV-V grubu için geçerlidir.

‡ Tanısal verilerin analizinde Youden J indeksi baz alınmıştır

Ötiroid hasta grubunda; Bethesda III, IV ve V gruplarında oransal değerlerinin benign-malign grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği ayrı ayrı olarak araştırılmıştır. Yapılan alınan incelemede sınıf IV ve sınıf V gruplarında, oransal değerler benign-malign grupları arasında anlamlı farklılık teşkil etmemiştir. Diğer taraftan sınıf III grubunda T3/TSH değerinin benign grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (p=0,02). Diğer parametrelerde ise anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 33-34, şekil 17).

Tablo 33. Ötiroid hasta grubunda, laboratuvar ve oransal parametrelerin Bethesda sınıf III, IV ve V gruplarının ayrı ayrı olarak sonuç (benign-malign) ilişkilerinin analizi

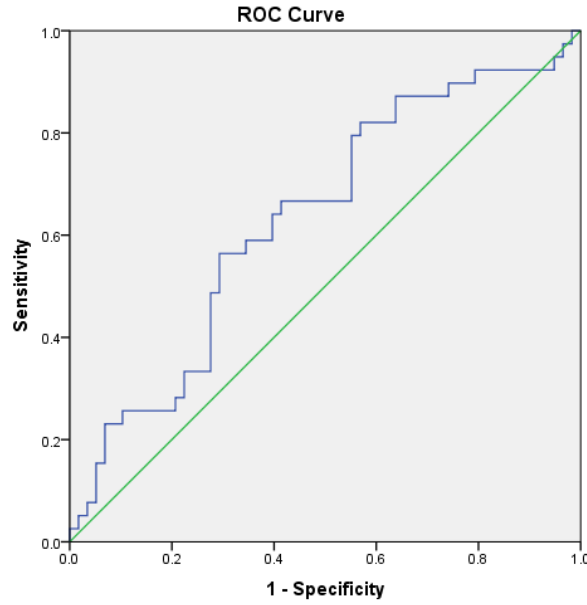
	Bethesda Sınıf III ^a (n=97, %46,8)		p	Bethesda Sınıf IV ^a (n=62, %30,0)		p	Bethesda Sınıf V ^a (n=48, %23,2)		p
Parametre*	Benign † (n=22)	Malign ϕ (n=16)		Benign † (n=39)	Malign ϕ (n=23)		Benign † (n=20)	Malign ϕ (n=28)	
T3/T4	3,80 (2,10-6,02)	3,52 (2,09-5,06)	0,07	3,80 (2,26-5,28)	3,70 (2,29-4,85)	0,33	3,76 (2,32-4,65)	3,73 (2,39-5,71)	0,36
T3/TSH	2,89 (0,65-9,23)	2,12 (0,50-8,29)	0,02	2,05 (0,70-7,04)	1,85 (0,72-5,60)	0,67	2,49 (0,76-6,94)	2,20 (0,70-5,80)	0,90
T4/TSH	0,89 (0,14-2,71)	0,64 (0,19-1,82)	0,09	0,58 (0,17-2,06)	0,55 (0,19-1,48)	0,59	0,65 (0,17-1,93)	0,61 (0,18-1,45)	0,88
TG/TSH	45,09 (0,35-3265,0)	72,13 (0,24-13100,0)	0,97	19,28 (0,09-502,27)	22,29 (0,38-352,78)	0,70	30,21 (0,11-313,55)	11,54 (0,07-11617,79)	0,20
TSH/TG	0,023 (0,0003-2,80)	0,014 (0,0007-4,167)	0,97	0,051 (0,002-10,60)	0,044 (0,003-2,58)	0,70	0,033 (0,003-9,050)	0,086 (0,00008-13,70)	0,20

† Nodüler benign

ϕ Nodüler diferansiye Tiroid CA

* Parametreler medyan (min-max) (IQR) şeklinde ifade edilmiştir.

^a Mann-Whitney U testi.



Şekil 17. Ötiroid hasta grubunda malignite prediksyonunda, Bethesda III grubu için T3/TSH oranına ait ROC analizi

Tablo 34. Ötiroid hasta grubunda Bethesda III grubu için T3/TSH oranının, malignite prediksyonu açısından tanısal verileri

	AUC (%95 CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
T3/TSH[¥]	0,634 (0,520-0,747)	2,554	0,02	64,1	60,3

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı) Referans Kategori: Benign nodüler grup.

¥ Daha küçük değerler, daha pozitif (malignite lehine) vaka sayısı ile ilişkilidir. Analiz, ötiroid Bethesda III grubu için geçerlidir.

Ötiroid hasta grubunda; T-STAGE gruplarında (T1-T4) oransal değerlerin benign-malign grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği araştırılmıştır. Yapılan incelemede oransal değerlerin gruplar arası anlamlı farklılık teşkil etmediği görülmüştür (Tablo 35).

Tablo 35. Ötiroid hasta grubunda laboratuvar ve oransal parametrelerin T-STAGE klasifikasyonu ile ilişkisinin alt tiplere göre ayrı ayrı analizi

Ötiroid Hasta		T-STAGE				P
		T1 (n=301)	T2 (n=49)	T3 (n=47)	T4 (n=5)	
Parametre	Alt Grup	Medyan (min-max)				
T3/T4	Malign ^φ	3,61 (1,73-6,87)	3,47 (2,15-5,71)	3,64 (2,07-6,94)	3,84 (2,65-4,90)	0,87
	Papiller Ca	3,66 (1,84-6,55)	3,40 (2,15-5,71)	3,64 (2,07-6,94)	3,58 (2,65-4,14)	0,91
	Makropapiller	3,67 (1,84-6,55)	3,41 (2,15-5,71)	3,63 (2,07-6,94)	3,58 (2,65-4,14)	0,52
	Mikropapiller*	3,57 (1,73-6,87)	-	4,35 (2,09-5,0)	-	0,34
T3/TSH	Malign ^φ	2,03 (0,41-8,53)	1,98 (0,50-5,80)	1,88 (0,61-8,97)	3,29 (0,93-6,83)	0,75
	Papiller Ca	1,92 (0,58-8,29)	1,97 (0,50-5,80)	2,21 (0,61-8,97)	2,89 (0,93-6,83)	0,83
	Makropapiller	1,96 (0,58-8,29)	1,98 (0,50-5,80)	1,78 (0,61-8,97)	2,89 (0,93-6,83)	0,99
	Mikropapiller*	2,09 (0,41-8,53)	-	3,02 (1,07-4,44)	-	0,54
T4/TSH	Malign ^φ	0,53 (0,14-2,97)	0,51 (0,16-1,86)	0,51 (0,15-2,92)	0,67 (0,24-1,65)	0,80
	Papiller Ca	0,518 (0,15-2,25)	0,512 (0,16-1,86)	0,63 (0,15-2,92)	1,02 (0,24-1,65)	0,79
	Makropapiller	0,52 (0,15-2,25)	0,51 (0,16-1,86)	0,46 (0,15-2,92)	1,02 (0,24-1,65)	0,99
	Mikropapiller*	0,54 (0,14-2,97)	-	0,81 (0,27-0,94)	-	0,71
TG/TSH	Malign ^φ	13,00 (0,04-13100,0)	60,17 (0,05-11617,79)	35,79 (0,10-6987,14)	42,13 (0,26-84,00)	0,145
	Papiller Ca	13,16 (0,06-2115,25)	46,81 (0,05-11617,7)	35,79 (0,10-6987,14)	42,13 (0,26-84,00)	0,23
	Makropapiller	16,68 (0,065-2115,25)	46,81 (0,056-11617,79)	21,97 (0,10-6987,14)	42,13 (0,26-84,0)	0,81
	Mikropapiller*	11,37 (0,04-13100,0)	-	22,74 (1,99-54,47)	-	0,86
TSH/TG	Malign ^φ	0,07 (0,0007-22,48)	0,017 (0,00008-17,70)	0,027 (0,001-9,75)	1,90 (0,012-3,80)	0,145
	Papiller Ca	0,076 (0,0004-15,40)	0,021 (0,00008-17,70)	0,027 (0,0001-9,75)	1,90 (0,0119-3,80)	0,23
	Makropapiller	0,059 (0,0004-15,40)	0,021 (0,00008-17,70)	0,045 (0,0001-9,75)	1,90 (0,012-3,80)	0,88
	Mikropapiller*	0,087 (0,00007-22,485)	-	0,24 (0,018-0,502)	-	0,86

^φ Nodüler differansiye Tiroid CA

* Mikropapiller grubu için T2 ve T4 verisi olmadığından harici tutulmuştur.

Ötiroid hasta grubunda; N-STAGE gruplarında (T0-T1) oransal değerlerin benign-malign grupları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği araştırılmıştır. Yapılan incelemede oransal değerlerin gruplar arası anlamlı farklılık teşkil etmediği görülmüştür (Tablo 36).

Tablo 36. Ötiroid hasta grubunda laboratuvar ve oransal parametrelerin N-STAGE klasifikasyonu ile ilişkisinin alt tiplere göre ayrı ayrı analizi

Ötiroid Hasta		N-STAGE		p
		N0 (n=136)	N1 (n=47)	
Parametre	Alt Grup	Medyan (min-max)		
T3/T4	Malign ^φ	3,62 (2,09-5,83)	3,74 (2,06-5,71)	0,34
	Papiller Ca	3,64 (2,09-5,50)	3,76 (2,06-5,71)	0,24
	Makropapiller	3,67 (2,09-5,28)	3,75 (2,06-5,71)	0,32
	Mikropapiller	3,61 (2,19-5,83)	3,74 (2,09-5,64)	0,87
T3/TSH	Malign	2,01 (0,54-8,29)	1,69 (0,77-8,22)	0,72
	Papiller Ca	1,96 (0,54-8,29)	1,71 (0,77-8,22)	0,80
	Makropapiller	2,13 (0,54-8,29)	1,69 (0,77-6,83)	0,69
	Mikropapiller	1,91 (0,60-8,02)	1,80 (0,86-8,22)	0,92
T4/TSH	Malign	0,51 (0,15-2,84)	0,45 (0,23-2,13)	0,54
	Papiller Ca	0,50 (0,15-2,25)	0,45 (0,25-1,65)	0,98
	Makropapiller	0,53 (0,15-2,25)	0,44 (0,25-1,65)	0,51
	Mikropapiller	0,49 (0,19-2,84)	0,51 (0,23-2,13)	0,91
TG/TSH	Malign	13,64 (0,047-11617,79)	12,44 (0,065-503,33)	0,50
	Papiller Ca	25,88 (0,07-11617,79)	13,43 (0,065-503,33)	0,52
	Makropapiller	28,84 (0,07-11617,79)	13,21 (0,06-503,33)	0,22
	Mikropapiller	6,27 (0,04-1493,22)	2,15 (0,11-54,47)	0,52
TSH/TG	Malign	0,073 (0,00008-21,35)	0,080 (0,002-15,40)	0,50
	Papiller Ca	0,038 (0,00008-13,70)	0,074 (0,002-15,40)	0,52
	Makropapiller	0,034 (0,00008-13,70)	0,075 (0,002-15,40)	0,22
	Mikropapiller	0,161 (0,001-31,350)	0,463 (0,018-9,050)	0,52

^φ Nodüler diferansiye Tiroid CA

Ötiroid hasta grubunda, oransal parametrelerin cTNM sınıfları arasında anlamlı farklılık teşkil edip etmediği alt gruplarda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede malign grupta T3/T4 değerleri cTNM sınıf I de daha yüksek olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir (p=0,02). Diğer oransal değerlerde ve alt gruplarda, cTNM sınıfları arasındaki anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 37).

Tablo 37. Ötiroid hasta grubunda laboratuvar ve oransal parametrelerin cTNM (klinik TNM) klasifikasyonu ile ilişkisinin alt tiplere göre ayrı ayrı analizi

Ötiroid Hasta		cTNM [‡]		P
		Sınıf I (n=288)	Sınıf II (n=114)	
Parametre	Alt Grup	Medyan (min-max)		
T3/T4	Malign ^φ	3,64 (1,73-6,94)	3,40 (1,84-6,87)	0,02
	Papiller Ca	3,63 (1,91-6,94)	3,42 (1,84-6,55)	0,055
	Makropapiller	3,63 (1,19-6,94)	3,64 (1,84-6,55)	0,12
	Mikropapiller	3,64 (1,73-5,83)	3,38 (1,90-6,87)	0,17
T3/TSH	Malign	1,98 (0,41-8,97)	2,21 (0,58-8,29)	0,50
	Papiller Ca	1,91 (0,50-8,97)	2,21 (0,58-6,60)	0,59
	Makropapiller	1,97 (0,50-8,97)	1,95 (0,58-6,60)	0,92
	Mikropapiller	2,09 (0,41-8,53)	2,38 (0,64-8,29)	0,39
T4/TSH	Malign	0,51 (0,14-2,97)	0,62 (0,15-2,19)	0,07
	Papiller Ca	0,49 (0,16-2,92)	0,68 (0,15-1,90)	1,91
	Makropapiller	0,50 (0,16-2,92)	0,61 (0,15-1,90)	0,58
	Mikropapiller	0,52 (0,14-2,97)	0,63 (0,19-2,19)	0,12
TG/TSH	Malign	14,66 (0,05-11617,79)	14,23 (0,04-13100,00)	0,75
	Papiller Ca	17,92 (0,05-11617,79)	13,71 (0,25-254,02)	0,99
	Makropapiller	22,29 (0,05-11617,79)	13,15 (0,25-254,02)	0,53
	Mikropapiller	7,83 (0,08-1493,22)	15,98 (0,04-13100,00)	0,63
TSH/TG	Malign	0,06 (0,00008-17,70)	0,07 (0,00007-22,48)	0,75
	Papiller Ca	0,055 (0,00008-17,70)	0,07 (0,004-3,90)	0,99
	Makropapiller	0,04 (0,00008-17,70)	0,07 (0,004-3,90)	0,53
	Mikropapiller	0,12 (0,001-12,53)	0,06 (0,00007-22,48)	0,63

^φ Nodüler diferansiye Tiroid CA[‡] cTNM sınıflamasında, ötiroid hastalarda sınıf III grubuna ait veri not edilmediğinden, kıyaslama sınıf I ve II arasında yapılmıştır.

Ötiroid hasta grubunda, oransal parametrelerin ekstratiroidal yayılım durumlarına göre anlamlı farklılık teşkil edip etmediği alt gruplarda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede parametrelerde ve alt gruplarda, ekstratiroidal yayılım durumlarına göre anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 38).

Tablo 38. Ötiroid hasta grubunda, alt tanı gruplarının laboratuvar ve oransal parametrelerinin ekstratiroidal yayılım durumuna göre ayrı ayrı analizi

Ötiroid Hasta		Ekstratiroidal Yayılım Durumu		P
		Yok (-) (n=357)	Var (+) (n=45)	
Parametre	Alt Grup	Medyan (min-max)		
T3/T4	Malign ^φ	3,59 (1,73-6,87)	3,63 (2,07-6,94)	0,9
	Papiller Ca	3,59 (1,84-6,55)	3,57 (2,07-6,94)	0,8
	Makropapil	3,65 (1,84-6,55)	3,50 (2,07-6,94)	0,6
	Mikropapil	3,57 (1,73-6,87)	4,35 (2,09-5,00)	0,3
T3/TSH	Malign	2,03 (0,41-8,53)	1,78 (0,61-8,97)	0,9
	Papiller Ca	1,97 (0,50-8,29)	1,97 (0,61-8,97)	0,6
	Makropapil	1,98 (0,50-8,29)	1,71 (0,61-8,97)	0,9
	Mikropapil	2,09 (0,41-8,53)	3,02 (1,07-4,44)	0,5
T4/TSH	Malign	0,53 (0,14-2,97)	0,63 (0,15-2,92)	0,9
	Papiller Ca	0,51 (0,15-2,52)	0,63 (0,15-2,92)	0,5
	Makropapil	0,52 (0,15-2,52)	0,51 (0,15-2,92)	0,8
	Mikropapil	0,54 (0,14-2,97)	0,81 (0,27-0,94)	0,7
TG/TSH	Malign	14,66 (0,04-13100,0)	13,49 (0,10-6987,14)	0,7
	Papiller Ca	16,70 (0,05-11617,79)	17,98 (0,10-6987,14)	0,5
	Makropapil	18,61 (0,05-11617,79)	13,49 (0,10-6987,14)	0,8
	Mikropapil	11,37 (0,04-13100,00)	22,74 (1,99-54,47)	0,8
TSH/TG	Malign	0,06 (0,00007-22,48)	1,78 (0,0001-9,75)	0,7
	Papiller Ca	0,059 (0,00008-17,70)	0,058 (0,0001-9,75)	0,5
	Makropapil	0,053 (0,00008-17,70)	0,074 (0,0001-9,75)	0,8
	Mikropapil	0,08 (0,00007-22,48)	0,24 (0,018-0,50)	0,8

^φ Nodüler diferansiye Tiroid CA

Ötiroid hasta grubunda, oransal parametrelerin lenfatik invazyon durumuna göre anlamlı farklılık teşkil edip etmediği alt gruplarda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede parametrelerde ve alt gruplarda, lenfatik invazyon durumlarına göre anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 39).

Tablo 39. Ötiroid hasta grubunda, alt tanı gruplarının laboratuvar ve oransal parametrelerinin lenfatik invazyon durumuna göre ayrı ayrı analizi

Ötiroid Hasta		Lenfatik İnvazyon Durumu		p
		Yok (-) (n=379)	Var (+) (n=23)	
Parametre	Alt Grup	Medyan (min-max)		
T3/T4	Malign ^φ	3,57 (1,73-6,94)	4,02 (2,07-5,71)	0,12
	Papiller Ca	3,45 (1,84-6,94)	4,05 (2,07-5,71)	0,05
	Makropapi	3,56 (1,84-6,94)	4,02 (2,07-5,71)	0,07
	Mikropapi	3,58 (1,73-6,87)	4,16*	0,44
T3/TSH	Malign	2,00 (0,41-8,97)	2,25 (0,54-4,16)	0,58
	Papiller Ca	1,95 (0,50-8,97)	2,14 (0,54-4,16)	0,46
	Makropapi	1,97 (0,50-8,97)	2,03 (0,54-4,16)	0,54
	Mikropapi	3,58 (1,73-6,87)	3,50*	0,48
T4/TSH	Malign	0,53 (0,14-2,97)	0,57 (0,16-1,58)	0,93
	Papiller Ca	0,51 (0,15-2,92)	0,55 (0,16-1,58)	0,93
	Makropapi	0,51 (0,15-2,92)	0,52 (0,16-1,58)	0,83
	Mikropapi	0,54 (0,14-2,97)	0,84*	0,69
TG/TSH	Malign	14,15 (0,04-13100,00)	54,47 (0,11-503,33)	0,38
	Papiller Ca	14,92 (0,05-11617,79)	54,47 (0,11-503,33)	0,43
	Makropapi	16,72 (0,05-11617,79)	39,66 (0,11-503,33)	0,62
	Mikropapi	11,31 (0,04-13100,00)	54,47*	0,44
TSH/TG	Malign	0,07 (0,00007-22,48)	0,018 (0,002-9,05)	0,38
	Papiller Ca	14,92 (0,05-11617,79)	54,47 (0,11-503,33)	0,43
	Makropapi	0,059 (0,0008-17,70)	0,031 (0,002-9,05)	0,62
	Mikropapi	0,088 (0,00007-22,48)	0,018*	0,44

^φ Nodüler diferansiye Tiroid CA

* Ötiroid mikropapiller grubunda, lenfatik invazyon olan (Var+) n=1 örneklem olduğundan ilgili veri medyan değeri olarak girilmiş, IQR (min-max) olarak ifade edilmemiştir.

Ötiroid hasta grubunda, oransal parametrelerin vasküler invazyon durumuna göre anlamlı farklılık teşkil edip etmediği alt gruplarda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede T3/T4 değerleri vasküler invazyonu olan kişilerde; malign (p=0,01), papiller Ca (p=0,01) ve makropapiller (p=0,02) tanılı bireylerde daha yüksek seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. TG/TSH değerleri vasküler invazyonu olan kişilerde; malign (p=0,02) ve papiller Ca (p=0,049) tanılı bireylerde daha yüksek seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. TSH/TG değerleri vasküler invazyonu olmayan kişilerde; malign (p=0,02) ve papiller Ca (p=0,049) tanılı bireylerde daha yüksek seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ve alt gruplarda ise vasküler invazyon durumlarına göre anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 40).

Tablo 40. Ötiroid hasta grubunda, alt tanı gruplarının laboratuvar ve oransal parametrelerinin vasküler invazyon durumuna göre ayrı ayrı analizi

Ötiroid Hasta		Vasküler İnvazyon Durumu		p
		Yok (-) (n=369)	Var (+) (n=33)	
Parametre	Alt Grup	Medyan (min-max)		
T3/T4	Malign ^φ	3,56 (1,73-6,94)	3,82 (2,07-5,88)	0,01
	Papiller Ca	3,53 (1,84-6,94)	4,02 (2,07-5,88)	0,01
	Makropapiller	3,55 (1,84-6,94)	3,92 (2,07-5,88)	0,02
	Mikropapiller	3,58 (1,73-6,87)	4,16*	0,44
T3/TSH	Malign	2,02 (0,41-8,97)	2,03 (0,54-5,73)	0,53
	Papiller Ca	1,96 (0,50-8,97)	2,03 (0,54-5,73)	0,44
	Makropapiller	1,97 (0,50-8,97)	1,99 (0,54-5,73)	0,49
	Mikropapiller	2,12 (0,41-8,53)	3,50*	0,44
T4/TSH	Malign	0,53 (0,14-2,97)	0,51 (0,16-1,33)	0,83
	Papiller Ca	0,52 (0,15-2,92)	0,51 (0,16-1,33)	0,89
	Makropapiller	0,52 (0,15-2,92)	0,51 (0,16-1,33)	0,81
	Mikropapiller	0,54 (0,14-2,97)	0,84*	0,69
TG/TSH	Malign	13,88 (0,04-13100,00)	58,03 (0,11-11617,79)	0,02
	Papiller Ca	13,94 (0,05-6987,14)	57,69 (0,11-11617,79)	0,049
	Makropapiller	15,34 (0,05-6987,14)	58,03 (0,11-11617,79)	0,08
	Mikropapiller	11,31 (0,04-13100,0)	54,47*	0,44
TSH/TG	Malign	0,072 (0,00007-22,48)	0,017 (0,00008-9,05)	0,02
	Papiller Ca	0,071 (0,0001-17,70)	0,017 (0,00008-9,05)	0,049
	Makropapiller	0,065 (0,0001-17,70)	0,017 (0,00008-9,05)	0,08
	Mikropapiller	0,088(0,00007-22,48)	0,018*	0,44

^φ Nodüler diferansiye Tiroid CA

* Ötiroid mikropapiller grubunda, vasküler invazyon olan (Var+) n=1 örneklem olduğundan ilgili veri medyan değeri olarak girilmiş, IQR (min-max) olarak ifade edilmemiştir.

Malignite prediksyonu için yaş, cinsiyet ve bazı oransal parametreler için ayrı ayrı olarak Binary LR analizi yapılmış ve prediktif özellikleri tekli olarak incelenmiştir. Yapılan incelemede T3/TSH (**B=-0,203, R² nagelkerke=0,039, p<0,001**) ve T4/TSH (**B=-0,564, R² nagelkerke=0,026, p<0,001**) değerlerinin

malignite predikasyonu açısından anlamlı prediktif özelliğinin olduğu ve bu parametrelerdeki düşük değeriinin malignite ile ilişkili olduğu görölmüştür. Diğer taraftan TSH/TG (**B=0,248, R² nagelkerke=0,061, p=0,002**) değeriinin malignite predikasyonu açısından anlamlı prediktif özelliğinin olduğu ve yüksek TSH/TG değeriinin malignite ile ilişkili olduğu görölmüştür. Cinsiyette anlamlı prediktif özellik görölmemiştir (Tablo 41).

Tablo 41. İlk başvuruda malignite predikasyonunda kullanılabilecek bazı faktörlerin lojistik regresyon analizi ve etki düzeyleri

Malignite (Diferansiye Tiroid Ca) †						
Faktör	B	-2LL	R ² Nagelkerke	p	Exp(B)	%95 CI
Cinsiyet	0,167	1258,48	0,002	0,29	1,182	0,863-1,618
T3/TSH	-0,203	1232,48	0,039	<0,001	0,816	0,754-0,884
T4/TSH	-0,564	1241,54	0,026	<0,001	0,569	0,435-0,744
TSH/TG	0,248	527,40	0,061	0,002	1,282	1,095-1,500

Referans kategori: Benign nodüler grup, LL:Log Likelihood, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

† Yaş, TG/TSH ve T3/T4 parametreleri hosmer-lemeshow ve/veya box-tidwell model uyumluluk varsayımlarını karşılamadığından lojistik regresyon analizinde harici tutulmuştur.

Yaş ve oransal parametrelerin nodül boyutu, çıkarılan metastatik LN sayısı ve çıkarılan LN boyutu ile korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Yapılan incelemede T3/T4 ($p=0,055$, $p=0,049$), T3/TSH ($p=0,198$, $p<0,001$), T4/TSH ($p=0,166$, $p<0,001$) ve TG/TSH ($p=0,399$, $p<0,001$) parametrelerinin nodül boyutları ile pozitif korelasyon ilişkisinin olduğu, TSH/TG değeriinin ise nodül boyutları ile negatif (ters yönlü) korelasyon ilişkisinin olduğu görölmüştür ($p=-$

0,399, $p < 0,001$). Diğer taraftan TG/TSH değerlerinin çıkarılan metastatik LN sayısı ile pozitif korelasyon ilişkisinin olduğu ($\rho = 0,358$, $p = 0,02$), TSH/TG değerlerinin çıkarılan metastatik LN sayısı ile negatif korelasyon ilişkisinin olduğu ($\rho = -0,358$, $p = 0,02$) görülmüştür. Çıkarılan LN boyutları ile parametreler arası herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 42).

Tablo 42. Yaş ve oransal parametrelerle nodül boyutu, çıkarılan metastatik LN sayısı ve çıkarılan LN boyutları arasındaki tek yönlü korelasyon ilişkisinin incelenmesi

Tek Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*						
	Nodül boyutu (cm)		Çıkarılan Metastatik LN sayısı		Çıkarılan LN boyutu (mm)	
	ρ^{**}	p^{**}	ρ	p	ρ	p
Yaş	0,02	0,27	-0,102	0,24	-0,086	0,33
T3/T4	0,055	0,049	-0,0236	0,055	-0,271	0,078
T3/TSH	0,198	<0,001	-0,025	0,43	0,172	0,18
T4/TSH	0,166	<0,001	0,109	0,233	0,265	0,08
TG/TSH	0,399	<0,001	0,358	0,02	0,260	0,14
TSH/TG	-0,399	<0,001	-0,358	0,02	-0,260	0,14

*Spearman one-tailed (tek yönlü) korelasyon analizi.

** ρ = Spearman's rho (Correlation Coefficient), p = anlamlılık değeri.

Oransal parametrelerin çıkarılan metastatik LN sayısı üzerindeki etki profili incelenmiş, parametrelerle çıkarılan metastatik LN sayıları arasında anlamlı bir etki ilişkisi tespit edilmemiştir (Tablo 43).

Tablo 43. Ötiroid hasta grubunda oransal değerlerin çıkarılan metastatik LN sayısı üzerindeki etki profilinin araştırılması

Basit Lineer Regresyon Analizi			
	Çıkarılan metastatik LN sayısı ^a		
	R ²	B	p
T3/T4 ^b	0,016	6,175	0,40
T3/TSH ^b	0,002	4,189	0,75
T4/TSH ^b	0,0002	3,978	0,91
TG/TSH ^b	0,015	3,753	0,52
TSH/TG ^b	0,035	4,101	0,33

a. Bağımlı değişken

b. Bağımsız değişkenler

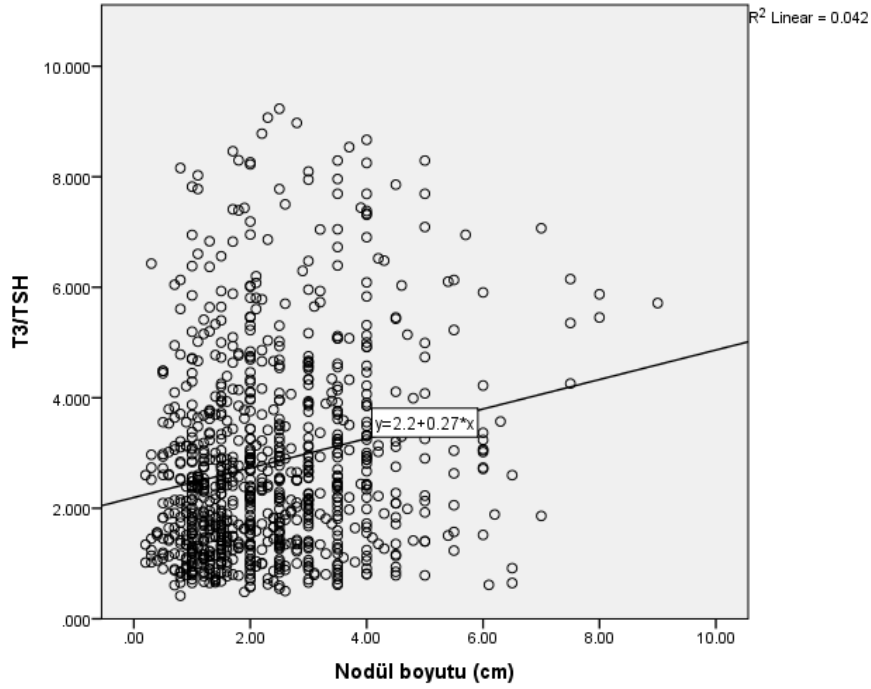
Oransal parametrelerin nodül boyutları üzerindeki etki profili analiz edilmiştir. Yapılan incelemede T3/T4 ($p=0,01$), T3/TSH ($p<0,001$), T4/TSH ($p<0,001$) ve TG/TSH ($p<0,001$) değerlerinin nodül boyutları üzerinde pozitif yönde anlamlı etki profilinin olduğu görülmüştür. Diğer taraftan TSH/TG oranlarının nodül boyutları üzerinde anlamlı bir etki profili görülmemiştir (Tablo 44, şekil 18-19).

Tablo 44. Ötiroid hasta grubunda nodül boyutlarının oransal parametreler üzerindeki etki profilinin analizi

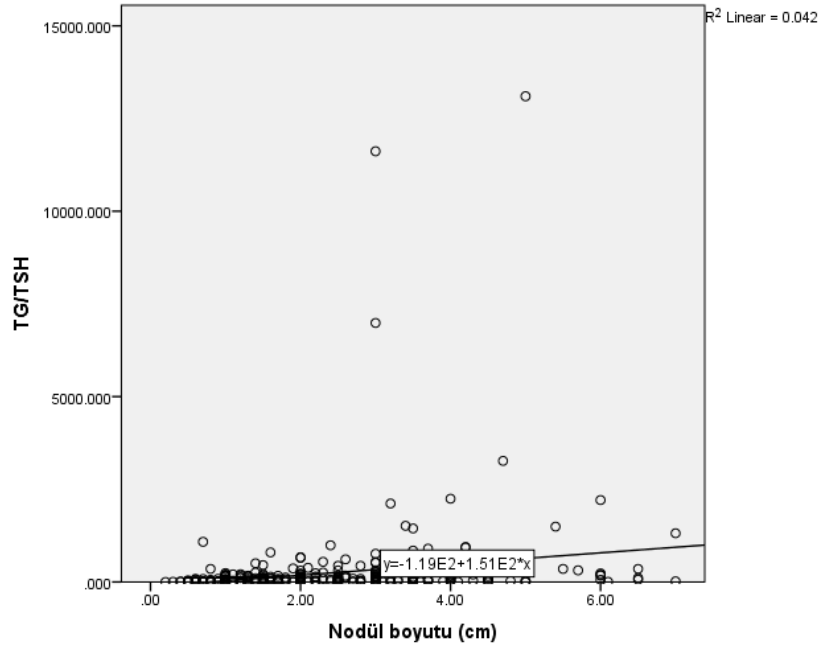
Basit Lineer Regresyon Analizi			
	Nodül boyutları (cm) ^b		
	R ²	B	p
T3/T4 ^a	0,007	0,053	0,01
T3/TSH ^a	0,042	0,266	<0,001
T4/TSH ^a	0,027	0,062	<0,001
TG/TSH ^a	0,042	147,277	<0,001
TSH/TG ^a	0,007	-0,160	0,09

a. Bağımlı değişken

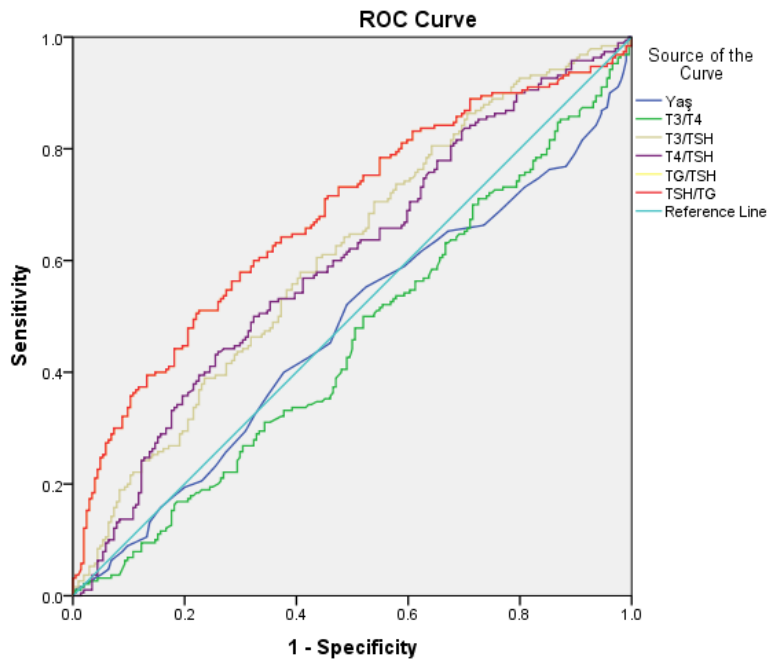
b. Bağımsız değişkenler



Şekil 18. Nodül boyutları ile T3/TSH arasındaki lineer ilişki grafiği ($R^2=0,042$, $B=0,266$ $p<0,001$)



Şekil 19. Nodül boyutları ile TG/TSH arasındaki güçlü lineer ilişki şeması ($R^2=0,042$, $B=147,277$, $p<0,001$)



Şekil 20. Parametrelere ait ROC analizi şeması

Tablo 45. Ötiroid hastalarda oransal parametrelere ait ROC eğrisi verileri, AUC ve tanısal bulgular

	AUC (%95 CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Yaş	0,475	48,50	0,38	52,1	51,0
T3/T4	0,455	3,66	0,12	50,0	48,0
T3/TSH[¥]	0,611	2,183	<0,001	57,9	59,3
T4/TSH[¥]	0,599	0,600	0,001	56,8	58,8
TG/TSH[¥]	0,680	29,671	<0,001	63,2	63,7
TSH/TG	0,680	0,031	<0,001	64,2	62,7

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı) Referans Kategori: Benign nodüler grup.

¥ Daha küçük değerler, daha pozitif (malignite lehine) vaka sayısı ile ilişkilidir.

5. TARTIŞMA

Ocak 2015 ile Haziran 2022 tarihleri arasında tiroid cerrahisi geçiren nodülü olan 1444 hastanın; 919 tanesi ötiroid özellik göstererek çalışmamıza dahil edilmiştir. Dahil edilen 919 hastanın %56,3'ü benign karaktere, %43,7'si malign karaktere sahipti. Malign grupta (DTK) 318 hasta kadın cinsiyete 84 hasta ise erkek cinsiyete sahiptir. Tiroid kanserleri dünya genelinde kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazladır (2). Bizim verilerimizde de kadın hasta sayımız benzer şekilde daha fazlaydı.

Tiroid kanserleri diğer kanserlere nazaran daha genç yaş grubunda meydana gelir. Tiroid kanserlerinin ortanca yaşı 51 olmakla beraber 45-64 yaş aralığı tüm tiroid malignitelerin %42,1 oranla en büyük grubunu oluştur (31). Bizim verilerimizde tiroid malignitelerinin belirgin bir fark olmasa dahi daha genç yaş grubunda olduğunu, ortalama yaşın 47,88 olduğu görülmüş ve de malign hasta grubunun AJCC'nin TNM evreleme sistemine göre %71,6'sı evre I (erken evre) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda merkezimizde tiroid cerrahisi geçiren hastalarda diferansiye tiroid kanseri saptanmaya yönelik belirteçler değerlendirilmiş olup bu dönemde mortalite ve/veya nüks mevcut değildir. Bundan dolayı sağkalım değerlendirilmemiştir.

Günümüzde ultrasonografi ve de tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerin benign/malign ayrımının tanımlanmasında altın standardı

oluşturur (8). Ancak İİAB her ne kadar kolay uygulanabilir bir işlem olsa dahi netice itibari ile invaziv bir işlemdir. Bununla birlikte işlem için deneyimli bir radyolog ve histopatolog ihtiyacı vardır (9). Dolayısıyla diferansiye tiroid kanserleri için sadece kan değerleri ile bakılabilecek biyobelirteclere ihtiyaç vardır.

Diferansiye tiroid karsinomlarında TSH uyarısına bağlı olarak tiroid hücrelerindeki büyüme oranları artış gösterir (1). Bu işlevi, hücre zarında TSH reseptörünü eksprese ederek ve protein salınımını arttırarak sağlar (12). Bundan dolayıdır ki malign tiroid hastalarında TSH değerleri daha yüksektir (19). Preoperatif serum tiroid hormon ve tiroglobulin (Tg) düzeyleri ile malignite ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Tg foliküler tiroid kanserlerinde preoperatif dönemde malignite belirteci olarak kullanılabilmektedir (50).

Çalışmamızda nodül boyutları ile malign/benign ilişkisinde anlamlı değer saptanmıştır ($p<0,001$). Malign grupta 1,60 cm (0,2-7,5) değerine sahip iken benign grupta 2,40 cm (0,2-9,0) değerine sahiptir. Tümöral doku çapı ise 1,20 cm'dir (1,0-9,0). Oransal parametrelerin nodül boyutları üzerindeki etki profili analiz edilmiştir. Yapılan incelemede T3/T4 ($p=0,01$), T3/TSH ($p<0,001$), T4/TSH ($p<0,001$) ve TG/TSH ($p<0,001$) değerlerinin nodül boyutları üzerinde pozitif yönde anlamlı etki profilinin olduğu görülmüştür. Diğer taraftan TSH/TG oranlarının nodül boyutları üzerinde anlamlı bir etki profili görülmemiştir ($p=0,09$). Kim ve ark.(51), tümör yükü ve metastazı ile preoperatif Tg seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak adına primer tümör boyutunu, lenf nodu

metastaz alanını değerlendirdiğinde lineer bir ilişki saptamıştır. Preoperatif Tg artışı ile birlikte nodül boyutunun da arttığını saptamıştır. Bu ilişki ile birlikte lineer olarak lenf nodu metastazı tahmin etmeye ve cerrahi yöntemini belirlemeye yardımcı olacağını ifade etmiştir. Bizim çalışmamız da Tg/TSH değerlerinin çıkarılan metastatik LN sayısı ile pozitif korelasyon ilişkisinin olduğu ($p=0,358$, $p=0,02$), TSH/Tg değerlerinin çıkarılan metastatik LN sayısı ile negatif korelasyon ilişkisinin olduğu ($p=-0,358$, $p=0,02$) görülmüştür. Çıkarılan LN boyutları ile parametreler arası herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir. Bu ilişki basit lineer regresyon analizi ile birlikte değerlendirildiğinde ise parametrelerle çıkarılan metastatik LN sayıları arasında anlamlı bir etki ilişkisi saptanmamıştır.

Karvounis ve ark.(14), TSH'ın Tg salınımını doğrudan etkileyen faktör olması sebebi ile malign karakterli hücrelerde benign karakterli hücrelere göre TSH'a farklı yanıtlar verebileceği hipotezi ile birlikte Tg/TSH ve/veya TSH/Tg oranlarının malignite belirteci olabileceğini düşünmüştür. Yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizde hem Tg/TSH hem de TSH/Tg oranlarının malign ve benign gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptamıştır. 134 malign hasta ile yaptıkları çalışmada Tg/TSH ve TSH/Tg değerlerinde anlamlı farklılık görmüş ($p=0,02$) ancak bunu tanısız ROC eğrisinde gösterememişlerdir. (TSH/Tg=0,428, Tg/TSH=0,572). Tg/TSH oranı için cut-off değeri 15,6 ng/mIU olarak açıklamışlardır (14). Biz ise 402 malign hasta ile yaptığımız geniş serimizde Tg/TSH oranının (14,36 (0,04-13100,0) karşılık 62,75 (0,09-3265,0), $p<0,001$), TSH/Tg oranının (1,25 (0.000076-22,48) karşılık 0,01 (0.0003-10,60), $p<0,001$)

ile anlam teşkil ettiğini saptadık ve tanısal ROC analizimizde de bunu gösterdik (Tg/TSH için $p < 0,001$, TSH/Tg için $p < 0,001$). Bizim çalışmamızda Tg/TSH için cut-off değeri ise 29,67 ng/ μ IU olarak saptanmıştır.

Tam ve ark.(52), 244 malign hasta ile yaptıkları çalışmada TSH/Tg oranının, preoperatif dönemde benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve de indetermine sitolojisi olan nodüllerde malignite riskinin belirlenmesine ve bu hastaların yönetimine yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir. Biz ise hastalarımızda Bethesda III, IV, V'de T3/T4 (cut-off=3,778) değerinin benign grupta daha yüksek, malign grupta ise daha düşük olduğu gördük ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiğini ortaya koyduk ($p=0,03$). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı farklılık çalışmamızda görülmemiştir.

Wang ve ark.(12), preoperatif dönemde serum TSH/Tg (cut-off= 24,97 IU/g) artan oranının tek başına TSH ile karşılaştırıldığında tiroid maligniteleri ile daha fazla ilişkili olduğunu görmüştür. Ayrıca bu oranın tiroid malignitelerinde bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Biz de verilerimizde TSH/Tg (cut-off=0,031 μ IU/ng) değerinin malignite predikasyonu açısından anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu ve yüksek değerlerin malignite ile ilişkili olduğu saptadık.

Çalışmamızda ötiroid nodüler hastalarda malign ve benign ayrımı değerlendirilir iken bu ayırımı güncel olarak kullanılan tiroid İİAB verileri sonucunda elde edilen Bethesda sınıflaması ile de serum tiroid hormon ve tiroglobulin oranları karşılaştırılmıştır. Bethesda III grubunda T3/TSH (cut-

off=2,554) değerinin benign grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür ($p=0,02$). Diğer parametrelerde ise anlamlı farklılık görülmemiştir. Yazici ve ark.(13), verilerini değerlendirdiğinde tek değişkenli analizde TSH/Tg oranını anlamlı bulsa da çok değişkenli analizde İİAB dışında diğer verileri anlamlı bulmamışlardır.

Malign grubu benign grup ile karşılaştırdığımızda ortaya çıkan verilerimiz ışığında T3/T4 oranının (3,59 (1,73-6,94) a karşılık 3,80 (1,84-6,33), $p=0,002$), T3/TSH oranının (2,02 (0,41-8,97) a karşılık 2,65 (0,48-9,23), $p<0,001$), T4/TSH oranının (0,53 (0,14-2,97) a karşılık 0,71 (0,11-3,19), $p<0,001$), Tg/TSH oranının (14,36 (0,04-13100,0) a karşılık 62,75 (0,09-3265,0), $p<0,001$), TSH/Tg oranının (1,25 (0.000076-22,48) a karşılık 0,01 (0.0003-10,60), $p<0,001$) anlam teşkil ettiğini saptadık. Ancak belirtilen değerleri ROC analizi ile birlikte değerlendirdiğimizde T3/T4 ün anlam teşkil etmediğini ($p=0,1$) diğer değerlerin anlamlı olduğunu saptadık (T3/TSH için $p<0,001$, T4/TSH için $p=0,001$, Tg/TSH için $p<0,001$, TSH/Tg için $p<0,001$). Tg/TSH ve T3/T4 parametreleri hosmer-lemeshow ve/veya box-tidwell model uyumluluk varsayımlarını karşılamadığından lojistik regresyon analizinde harici tutulmuştur. Diğer parametreler için ise yapılan lojistik regresyon analizinde T3/TSH ($p<0,001$), T4/TSH ($p=0,001$), TSH/Tg ($p=0,002$) değerlerinin tamamı anlamlıdır.

5. SONUÇ

Tiroid nodülü saptanan ve devamında tiroid cerrahisi geçiren normotiroidal hastalar malign ve benign hasta gruplarına ayrılarak preoperatif serum tiroid hormon, tiroglobulin ve oranları, perioperatif patolojik tanıları ile karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte tiroid nodülü ile takip edilen hastalarda rutin olarak değerlendirilen serum düzeylerinden yola çıkarak diferansiye tiroid kanserlerinin tanısında kullanılabilecek oranlar lojistik regresyon ve ROC analizi ile birlikte saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen cut-off değerleri ışığında preoperatif dönemde cerrahi ve medikal tedavi modaliteleri üzerine karar vermede bizlere yol göstermiştir.

Diferansiye tiroid kanserleri için bir tümör markerı gibi kullanılacak olan T3/TSH (cut-off=2,183), T4/TSH (cut-off=0,6), Tg/TSH (cut-off=29,67) değerlerinin malignite prediksyonu açısından anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu ve bu parametrelerdeki düşük değerlerin malignite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan TSH/Tg (cut-off=0,031) değerinin malignite prediksyonu açısından anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu ve yüksek değerlerin malignite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak preoperatif dönemde girişimsel işlem ve alanında uzman radyolog ve histopatolog değerlendirme ihtiyacını azaltmak adına cerrahi öncesi medikal ve cerrahi tedavi modaliteleri hakkında bizlerde ön fikir oluşturacak, rutin tetkiklerimizden elde edilecek bir veri olarak çalışmamız verileri kabul edilebilir. Elde edilen değerlerin tümör markerı olarak kullanılması için geniş çaplı ve uzun dönem takip edilen prospektif randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. 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 Jan 1 [cited 2022 Aug 17];26(1):1–133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan [cited 2022 Aug 17];70(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>
3. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Heal Drug Benefits*. 2015;8(1):30–8.
4. Halk Sağlığı Genel Mdrlğ. *Turkiye Kanser İstatistikleri 2017*. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Genel Mdrlğ [Internet]. 2021;1–52. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
5. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Aug 17];14(5):587–95. Available from: <http://www.jacr.org/article/S1546144017301862/fulltext>
6. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):707–35.
7. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017;26(4):632–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956436>
8. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am* [Internet]. 2012;96(2):329–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.002>
9. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.
10. Coscia F, Taler-Veręię A, Chang VT, Sinn L, O'Reilly FJ, Izor T, et al.

The structure of human thyroglobulin. *Nature* [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2022 Aug 17];578(7796):627. Available from: [/pmc/articles/PMC7170718/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170718/)

11. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* [Internet]. 2008 Feb;13(2):105–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305054>
12. Wang L, Li H, Yang Z, Guo Z, Zhang Q. Preoperative Serum Thyrotropin to Thyroglobulin Ratio Is Effective for Thyroid Nodule Evaluation in Euthyroid Patients. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2015;153(1). Available from: <http://otojournal.org>
13. Yazici P, Mihmanli M, Bozkurt E, Ozturk FY, Uludag M. Which is the best predictor of thyroid cancer: thyrotropin, thyroglobulin or their ratio? *Horm* 2016 152 [Internet]. 2016 May 30 [cited 2022 Aug 17];15(2):256–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.14310/horm.2002.1677>
14. Karvounis E, Kappas I, Angelousi A, Makris GM, Siamatras TD, Kassi E. The diagnostic and predictive accuracy of thyroglobulin to TSH ratio and TSH to thyroglobulin ratio in detecting differentiated thyroid carcinoma in normothyroid patients with thyroid nodules: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Oncol Rev* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2022 Aug 17];14(2):152–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7814274/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3814274/)
15. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Sep 9 [cited 2022 Aug 17];122(9):3035. Available from: [/pmc/articles/PMC3433956/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433956/)
16. Tedeschi L, Vassalle C, Iervasi G, Sabatino L. Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action. *Molecules* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];26(23). Available from: [/pmc/articles/PMC8658769/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38658769/)
17. Taylor E, Heyland A. Evolution of thyroid hormone signaling in animals: Non-genomic and genomic modes of action. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 25;459:14–20.
18. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Aug 17];173:135–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28174093/>
19. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2022 Aug 17];93(3):809. Available from: [/pmc/articles/PMC2266959/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226959/)

20. Grubu TÇ. TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020. 2020 [cited 2022 Aug 17]; Available from: www.turkiyeklinikleri.com
21. WELKER MJ, ORLOV D. Thyroid Nodules. Am Fam Physician [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Aug 17];67(3):559–67. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0201/p559.html>
22. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. Med J Aust [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Aug 17];209(2):92–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja17.01204>
23. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A Al, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 17];99(4):1253. Available from: [/pmc/articles/PMC3973781/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311111/)
24. Hoang JK, Wai KL, Lee M, Johnson D, Farrell S. US features of thyroid malignancy: Pearls and pitfalls. Radiographics [Internet]. 2007 May 1 [cited 2022 Aug 17];27(3):847–60. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.273065038>
25. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Thyroid [Internet]. 2015 May 5 [cited 2022 Aug 17];25(5):538. Available from: [/pmc/articles/PMC4447137/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311111/)
26. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, De Agustín PP, Doherty GM, Faquin WC, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2022 Aug 17];36(6):390–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dc.20827>
27. Pemayun TGD. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Acta Med Indones [Internet]. 2016 Jul;48(3):247–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840362>
28. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 17];56(4):333–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846422/>

29. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 17];132(5):658–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846805/>
30. Polyzos SA, Anastasilakis AD. A systematic review of cases reporting Needle tract seeding following thyroid fine Needle biopsy. *World J Surg* [Internet]. 2010 Apr 5 [cited 2022 Aug 17];34(4):844–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-009-0362-2>
31. Thyroid Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
32. Crnčić TB, Tomaš MI, Girotto N, Ivanković SG. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clin Croat* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];59(Suppl 1):66. Available from: </pmc/articles/PMC8212601/>
33. Bonnefond S, Davies TF. Thyroid cancer—risks and causes. *Journal- Thyroid Cancer—Risks and Causes*. 2014;
34. Caudill CM, Zhu Z, Ciampi R, Stringer JR, Nikiforov YE. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Aug 17];90(4):2364–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671095/>
35. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2009 272 [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2022 Aug 17];27(2):S9–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/onc2009349>
36. Mettler J, Wiest PW, Locken JA, Kelsey CA. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];20(4):353. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0952-4746/20/4/301>
37. Cheng G, Lewis AE, Meinkoth JL. Ras stimulates aberrant cell cycle progression and apoptosis in rat thyroid cells. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Aug 17];17(3):450–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12554771/>
38. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, Clinicopathologic Features, and Somatic Genetic Mutation Profile in Familial Versus Sporadic Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Aug 17];21(4):367. Available from: </pmc/articles/PMC3070337/>

39. Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];23(12):R577–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807061/>
40. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Aug 17];271(3):E21–93. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2020/03000/The_American_Association_of_Endocrine_Surgeons.28.aspx
41. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: Tumoricidal versus tumorigenesis of immunity. *Cell Biochem Biophys*. 2009 Sep;55(2):55–79.
42. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2017 May 9 [cited 2022 Aug 17];317(18):1882–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2625325>
43. Ahn HS, Welch HG. South Korea’s Thyroid-Cancer “Epidemic”--Turning the Tide. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2022 Aug 17];373(24):2389–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650173/>
44. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer. *Horm Metab Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 17];52(8):562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155555/>
45. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Dec 3 [cited 2022 Aug 17];388(10061):2783–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240885/>
46. Moley JF, Louis S. Medullary Thyroid Carcinoma: Management of Lymph Node Metastases. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2022 Aug 17];8(5):549–56. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/8/5/article-p549.xml>
47. 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 6 [cited 2022 Aug 17];27(6):751. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111103/>
48. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid

Cancer-Treatment: State of the Art. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Jun 17 [cited 2022 Aug 17];18(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629126/>

49. Thyroid Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version - NCI [Internet]. [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>
50. Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, et al. Preoperative Serum Thyroglobulin as a Useful Predictive Marker to Differentiate Follicular Thyroid Cancer from Benign Nodules in Indeterminate Nodules. J Korean Med Sci [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Aug 23];27(9):1014. Available from: </pmc/articles/PMC3429817/>
51. Kim H, Park SY, Choe JH, Kim JS, Hahn SY, Kim SW, et al. Preoperative Serum Thyroglobulin and Its Correlation with the Burden and Extent of Differentiated Thyroid Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Aug 24];12(3). Available from: </pmc/articles/PMC7139752/>
52. Tam AA, Özdemir D, Aydın C, Bilginer MC, Yazıcıoğlu MÖ, Süngü N, et al. Ratio of thyrotropin to thyroglobulin as a novel marker for differentiating between benign and malignant thyroid nodules within different Bethesda categories. Turkish J Endocrinol Metab. 2018;22(1):21–31.