



**TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYİ  
BELİRLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ: KLİNİK,  
LABORATUVAR VE ULTRASON BULGULARINDAN  
TIRADS'A**

**Dr. İsmail Can ÇİFTÇİ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/ 2025**



**TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYİ  
BELİRLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ: KLİNİK,  
LABORATUVAR VE ULTRASON BULGULARINDAN  
TIRADS'A**

**Dr. İsmail Can ÇİFTÇİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/ 2025**



## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve hekimlik etiği ile her zaman yanımda olan ve bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca başta olmak üzere; klinik şefimiz Doç. Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa, değerli hocalarımız Prof. Dr. Feray Akbaş, Uzm. Dr. Hayri Polat, Uzm. Dr. Hasan Zerdali ve emekli olan Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu hocama;

Beraber zorluklara göğüs germekten ve çalışmaktan onur duyduğum, asistanlık sürecinin zorluklarını göğüslememi sağlayan, her zorlukta maddi manevi destek veren, haklarını ödeyemeyeceğim, başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve uzman abi ve ablalarıma;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, tüm eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve benimle hep gurur duyan anne ve babam Nesrin Çiftçi ve Necmi Çiftçi'ye;

Asistanlığın başından, sonuna kadar her vazgeçişimde beni tekrar cesaretlendiren, her an yanımda olan en büyük destekçim eşim Nur Çiftçi'ye;

Hayatıma mutluluk katan ve asistanlık hayatımı bebeklik dönemiyle güzelleştiren değerli oğlum Necmi Pars Çiftçi'ye içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail Can Çiftçi

2025

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ .....	2
2.2. TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ .....	3
2.2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı .....	4
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Genel Etkileri.....	4
2.3. TİROİD NODÜLLERİ .....	5
2.4. TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTE RİSKİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR .....	7
2.4.1. Yaş ve Cinsiyet.....	7
2.4.2. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü.....	7
2.4.3. Etnik ve Coğrafi Faktörler .....	8
2.4.4. Radyasyon Öyküsü .....	8
2.4.5. İyot Eksikliği.....	8
2.4.6. Obezite .....	9
2.4.7. Tütün ve Alkol Kullanımı .....	9

2.4.8. Diğer Faktörler .....	9
2.5. NODÜL TESPİTİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN ROLÜ .....	10
2.6. TİROİD NODÜLÜNDE ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	12
2.6.1. Ultrasonografik Malignite Göstergeleri .....	13
2.7. TIRADS SINIFLAMA SİSTEMLERİ.....	14
2.7.1. ACR-TIRADS ve EU-TIRADS Karşılaştırması.....	15
2.8. TIRADS SİSTEMİNİN GÜÇLÜ VE SINIRLI YÖNLERİ .....	17
2.8.1. TIRADS sisteminin güçlü yönleri.....	17
2.8.2. TIRADS Sisteminin Sınırlı Yönleri ve Mevcut Sorunlar .....	18
2.9. SİTOPATOLOJİK SINIFLAMA VE BETHESDA SİSTEMİ.....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>21</b>
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	21
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE YÖNTEMİ .....	21
3.3. HASTA SEÇİMİ .....	21
3.4. LABORATUVAR ANALİZİ .....	22
3.5. GÖRÜNTÜLEME .....	22
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. ÇALIŞMANIN TEMEL SONUÇLARI .....</b>	<b>39</b>
<b>7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....</b>	<b>40</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>

## KISALTMALAR

**TIRADS:** Tiroid görüntüleme ve raporlama veri sistemi

**İİAB:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**MIT:** Monoiyodotirozin

**DIT:** Diiyodotirozin

**TG:** Tiroglobulin

**TPO:** Tiroid peroksidaz

**TSH:** Tiroid uyarıcı hormon

**TRH:** Tirotropin salgılatıcı hormon

**MTC:** Medüller tiroid kanseri

**MEN 2:** Multipl endokrin neoplazi tip 2

**IGF-1:** insülin benzeri büyüme faktörü-1

**ACR-TIRADS:** Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

**EU-TIRADS:** Avrupa Tiroid Birliği Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

**LMO:** Lenfosit/Monosit oranı

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> ACR-TIRADS ve EU-TIRADS karşılaştırması.....	16
<b>Tablo 2:</b> Bethesda kategorizasyonu.....	19
<b>Tablo 3:</b> Hastaların radyolojik ve klinik verileri .....	24
<b>Tablo 4:</b> Hastaların radyolojik ve laboratuvar verileri .....	25
<b>Tablo 5:</b> Grupların TIRADS sınıflamalarının ve klinik verilerinin karşılaştırılması	27
<b>Tablo 6:</b> Nodül özelliklerinin malignite olan ve olmayan grupta karşılaştırılması ...	28
<b>Tablo 7:</b> Grupların nodül özelliklerinin karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 8:</b> Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 9:</b> Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 10:</b> TIRADS ve malignite ROC eğrisi .....	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Grupların yaş ortalamaları.....	26
<b>Şekil 2:</b> Grupların TIRADS skoru .....	27
<b>Şekil 3:</b> Malignite olan ve olmayan grupta nodül özellikleri .....	29
<b>Şekil 4:</b> Grupların nodül yerleşim yerleri .....	29
<b>Şekil 5:</b> Grupların Trigliserit, Trigliserit/HDL kolesterol ve CRP değerlerinin karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 6:</b> TIRADS ve malignite ROC eğrisi -2 .....	33

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Tiroid nodülleri ülkemizde ve dünyada en sık görülen endokrin patolojilerden biridir. Bu çalışmanın amacı tiroid nodülü olan hastada ACR-TIRADS sınıflamasının tiroid malignitesini predikte etmede sensitivite ve spesifitesi belirlemek, tiroid malignitesi olan hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerinin tiroid malignitesi ile ilişkisinin belirlenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Genel Cerrahi polikliniklerine 2017-2021 yılları arasında başvuran tiroid nodülü tanısı olan, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve patolojik tanısı belirlenmiş, çalışma kriterlerine uyan 155 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, ACR-TIRADS skoru ve sınıfı (1–5), tiroid ultrason verileri (nodül sayısı, yeri, kompozisyonu, ekojenitesi, en ve boy uzunlukları, sınır özellikleri, makro/mikro kalsifikasyon), tiroid hormon replasman tedavisi, Hashimoto hastalığı varlığı, Graves hastalığı varlığı, hipotiroidi ve hipertiroidi, glukoz, AST, ALT, trigliserit, HDL-kolesterol, ferritin, CRP, TSH, FT4, lenfosit, monosit, HbA1c, B12 ve LMO, TG/HDL, ALT/AST, FT4/TSH ve sitopatoloji raporu kaydedildi. Tiroid malignite saptanan ve saptanmayan hastaların verileri karşılaştırıldı. ACR-TIRADS sınıflamasının tiroid nodülünde maligniteyi saptama sensitivite ve spesivitesine bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 155 hastanın 127'si kadın (%81.9), 28'i erkek (%18,1) idi. Hastaların yaş ortalaması  $51.6 \pm 13.5$  yıl olup malignite oranı %28.4 (n=44) saptandı. Malignite saptanan hastaların yaş ortalaması malignite olmayan gruba göre daha düşüktü ( $48.1 \pm 13.8$  vs  $53.0 \pm 13.2$ ,  $p=0.042$ ). TIRADS puanı ve sınıflama skoru malign grupta malignite olmayan gruba göre daha yüksekti. ROC analizinde ACR-TIRADS puanı maligniteyi ayırt etmede orta performans gösterdi (AUC 0.685; 95% CI 0.595–0.775;  $p<0.001$ ). Malignite olan grupta istmusa nodül oranı malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. Ultrasonografik olarak malign grupta malignite olmayan gruba göre solid kompozisyon ve hipoekoik görünüm sıklığı daha fazla, miks kompozisyon sıklığı daha düşüktü. CRP düzeyi malign grupta malignite olmayan gruba göre daha yüksek ( $1.2 \pm 3.0$  vs  $2.5 \pm 3.7$  mg/L), trigliserid düzeyi daha düşüktü.

**Sonuç:** ACR-TIRADS, maligniteyi dışlamada güçlü bir araçtır. ACR-TIRADS 3 ve üzeri kategoriler tüm malign nodülleri yakalamış (duyarlılık %100) olsa da özgüllüğü düşüktür (%9.9) ve tek başına kullanımı gereksiz biyopsileri artırabilir. Malignite, daha genç yaş, istmus yerleşimi, solid kompozisyon, hipoekoik ekojenite, yüksek CRP ve düşük trigliserit düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur; cinsiyet, tiroid fonksiyon bozuklukları/Hashimoto ve hormonal tedavi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, ACR-TIRADS'ın ultrasonografik özellikler ve seçili laboratuvar parametreleriyle (örn. CRP, trigliserit) birlikte değerlendirilmesinin tanısal doğruluğu arttırabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** TIRADS, tiroid nodülü, tiroid kanseri

## ABSTRACT

**Background and aim:** Thyroid nodules are among the most common endocrine disorders worldwide. This study aimed to determine the sensitivity and specificity of the ACR-TIRADS for predicting thyroid malignancy in patients with thyroid nodules, and to evaluate associations between clinical/laboratory parameters and thyroid malignancy in this population.

**Materials and methods:** We retrospectively reviewed 155 patients who met the study criteria, had a diagnosis of thyroid nodule, underwent fine-needle aspiration biopsy with established pathology, and presented to the Internal Medicine, Endocrinology, or General Surgery outpatient clinics of Istanbul Education and Research Hospital between 2017 and 2021. Recorded variables included age; sex; ACR-TIRADS point total and category (1–5); thyroid ultrasound features (nodule number, location, composition, echogenicity, width and length, margins, presence of macro or micro calcifications); thyroid hormone replacement therapy; presence of Hashimoto's disease or Graves' disease; hypothyroidism or hyperthyroidism; and laboratory measures (glucose, AST, ALT, triglycerides, HDL cholesterol, ferritin, CRP, TSH, FT4, lymphocytes, monocytes, HbA1c, vitamin B12), lymphocyte-to-monocyte ratio, TG/HDL, ALT/AST, FT4/TSH. Outcomes on cytopathology were recorded. Patients with and without malignancy were compared. Diagnostic performance of ACR-TIRADS for malignancy was assessed.

**Results:** Of the 155 patients, 127 (81.9%) were women and 28 (18.1%) were men; mean age was  $51.6 \pm 13.5$  years. The malignancy rate was 28.4% (n=44). Mean age was lower in the malignancy group than in the non-malignancy group ( $48.1 \pm 13.8$  vs  $53.0 \pm 13.2$  years;  $p=0.042$ ). Both the ACR-TIRADS point total and category were higher in malignant than in non-malignant nodules. In ROC analysis, the ACR-TIRADS score showed moderate discrimination for malignancy (AUC 0.685; 95% CI 0.595–0.775;  $p<0.001$ ). Isthmus location was significantly more frequent among malignant nodules than non-malignant nodules ( $p<0.05$ ). Sonographically, solid composition and hypoechogenicity were more common in malignant nodules, whereas mixed composition was less common. CRP levels were higher ( $1.2\pm 3.0$  vs  $2.5\pm 3.7$  mg/L) and triglyceride levels were lower in the malignancy group.

**Conclusion:** ACR-TIRADS demonstrated high sensitivity for ruling out malignancy at a threshold of category  $\geq 3$  (sensitivity 100%), but specificity was low (9.9%); thus, using ACR-TIRADS alone may increase unnecessary biopsies. Malignancy correlated with younger age, isthmus location, solid composition, hypoechogenicity, higher CRP, and lower triglyceride levels, with no significant associations for sex, thyroid dysfunction/Hashimoto's disease, or thyroid hormone therapy. Assessing ACR-TIRADS in conjunction with key sonographic features and selected laboratory parameters (e.g., CRP, triglycerides) may improve diagnostic accuracy.

**Keywords:** TIRADS; thyroid nodule; thyroid cancer.



# 1. GİRİŞ

Tiroid nodülleri ülkemizde ve dünyada en sık görülen endokrin patolojilerden biridir. Palpasyon ile küçük boyutlu nodüllerin sıklıkla kaçırılması ve asemptomatik olması nedeniyle tanı güçlüğü günümüzde hala devam etmekte; birçok nodül insidental olarak tespit edilmektedir. Yapılan çalışmalar tiroid nodülü görülme sıklığının %19 ile %67 arasında değiştiğini göstermektedir.(1). Bu geniş aralık kullanılan tanı yöntemi, yaş, cinsiyet ve coğrafi konuma bağlı farklılıklar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca çeşitli otopsi çalışmaları tiroid nodülü sıklığını %50 gibi yüksek oranlarda olduğunu belirtmektedir(2).

Tiroid nodülü tanısı koyulduktan sonra hasta malignite açısından değerlendirilmekte ve tiroid görüntüleme ve raporlama veri sistemine (Thyroid Imaging Reporting and Data System – TIRADS) göre değerlendirilerek risk faktörlerine göre sınıflandırılmaktadır. Klinisyen sınıflandırma sırasında American Collage Of Radiology (ACR), European Thyroid Association Guidelines for (EU) ya da daha az tercih edilen K-TIRADS, BTA-U ultrason sınıflama kriterlerini kullanabilmektedir.

Sınıflandırılan nodüller malignite açısından düşük riskli görünümdeyse takip edilmekte, yüksek riskli olarak değerlendirilirse ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) için yönlendirilmektedir.

Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi sayesinde sıklığı azalmakla beraber yine de sık karşılaşılan kistik ve küçük boyutlu nodüllerde yeterli hücre materyalinin edinilmesindeki zorluklar ve bu nedenle işlem tekrarları, sitoloji sırasında foliküler neoplazi ile foliküler adenom ayrımının yapılamaması ve kanama diyatezi olan hastalarda oluşabilecek hematoma ve girişim sonrası ağrı işlemin olumsuz yanlarını oluşturmaktadır.

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında tiroid nodülü ve takibinde biyopsi gerekliliği açısından kapsamlı değerlendirmenin önemi anlaşılmaktadır. Bu çalışmada 2017 ile 2021 yılları arasında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastaların nodül özellikleri, laboratuvar parametreleri, klinik bulguları ve ACR-TIRADS puanları değerlendirilerek malignite riski açısından anlamlı bulgular araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi boynun ön alt kısmında, trakeanın önünde, krikoid kartilajın hemen altında yer alan, kelebek şeklinde yaklaşık 25-30 gram ağırlığında hayati bir endokrin organdır. Genellikle sağ ve sol lob olmak üzere iki yan lobdan ve bu lobları birbirine bağlayan istmustan oluşur. İstmus bölümü genellikle 12-15 mm boyunda olup, 2. ve 4. trakeal kırıldaklar arasında yer alır. Normal popülasyonun yaklaşık %50'sinde istmustan hyoid kemiğe doğru uzanabilen piramidal bir lob da izlenebilir. Süperior tiroidal arter (eksternal karotis arterin dalı) ve inferior tiroidal arter (tiroservikal trunkusun dalı) tarafından zengin bir kan akışına sahiptir.

Tiroid bezi, ince bir bağ dokusu kapsülü ile çevrilidir. Bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanarak tiroid bezini düzensiz lobüllere ayırır. Bu bağ dokusu bezin stromasını oluşturur ve gerçek kapsülü olarak adlandırılır. Yapılan üç boyutlu incelemelerde, foliküllerin bağ dokusu ile tamamen ayrılmadığı, bazı noktalarda bir folikülün epitelinin tabanının bitişik bir folikülün epitelinin tabanyla doğrudan temas halinde olduğu görülmüştür.

Histolojik olarak tiroid bezi endodermden meydana gelir ve esas olarak tiroid foliküllerinden oluşur. Tiroid folikülü, tiroidin yapısal ve fonksiyonel birimini meydana getirir(3). Bu foliküller kolloid adı verilen jel benzeri glikoprotein açısından zengin bir maddeyi çevreleyen tek katlı kübik epitel hücrelerinden yani tirositlerden oluşur. Yaklaşık 50 ile 500 µm çapındaki bu foliküller tiroid bezi dokusunun neredeyse tamamını oluşturur.

Tirositlerin belirgin bir polaritesi vardır; apikal yüzeyleri foliküllerin lümenine, bazal yüzeyleri ise bazal membrana yönelmiştir. Tirositlerin apikal yüzeyinde kolloide uzanan çok sayıda mikrovillus bulunur. Foliküler hücreler tiroglobulin sentezinden, dolaşımdan gelen iyodu konsantre etmekten, tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) salgılanması ve depolanmasından sorumludur. Tiroid hormonları iyot atomlarını moleküler yapılarına dahil ederler(4). Hormon sentezi foliküler lümende tirositlerin apikal plazma membranının dış yüzeyinde gerçekleşir.

Tiroid bezinde ayrıca parafoliküler hücre (C hücreleri) grupları da bulunur. Bu hücreler tüm tiroid hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve nöral krestten köken alır. C hücreleri kalsiyum metabolizmasında rol oynayan kalsitonin hormonunu üretir.

## 2.2. TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

Tiroid bezi insan vücudunun metabolik hızını düzenleyen ve neredeyse tüm organ sistemlerinin işlevini etkileyen tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salgılamaktan sorumludur. Ayrıca parafoliküler hücrelerden kalsiyum metabolizması üzerinde etkisi olan kalsitonin de salgılar. Tiroid hormonları büyüme, gelişim, enerji metabolizması ve sinir sistemi fonksiyonları için hayati öneme sahiptir.

Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması karmaşık bir süreçtir ve altı ana basamakta özetlenebilir:

- **İyot yakalanması:** Tiroid folikül hücreleri dolaşımdaki iyodürü bazal membrandaki sodyum/iyodür simporter aracılığıyla aktif olarak hücre içine taşır(5).
- **Organifikasyon:** Hücre içine alınan iyodür tiroid peroksidaz enzimi ve hidrojen peroksit yardımıyla oksitlenir ve tiroglobulin molekülündeki tirozin amino asitlerine bağlanır(6). Bu süreç monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşumuna yol açar.
- **Eşleşme:** TPO enzimi TG içindeki iyodotirozin moleküllerinin T3 ve T4 iyodotironinlerini oluşturmak üzere çiftler halinde bağlanmasını katalize eder. Bir MIT ve bir DIT birleşerek T3'ü oluştururken, iki DIT birleşerek T4'ü meydana getirir(7). Tiroid bezinden salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı T4 iken, %10'u T3'tür. T4 prohormon olarak kabul edilir ve metabolik aktivitesinin büyük çoğunluğunu T3'e dönüşerek gösterir.
- **Tiroglobulin pinositozu ve proteolizi:** Sentezlenen T3 ve T4, TG molekülüne bağlı olarak folikül lümeninde kolloid içinde depolanır. İhtiyaç halinde TG pinositoz ile hücre içine alınır ve lizozomal enzimler tarafından proteolize uğrar.

- **Hormon salınımı:** Proteoliz sonucunda serbest kalan T3 ve T4 dolaşıma salınır.
- **İyodotirozinlerin deiyodinasyonu:** TG'nin proteolizi sırasında serbest kalan MIT ve DIT molekülleri, tiroid hücresi içinde deiyodinasyona uğrar ve serbest kalan iyot hormon sentezinde tekrar kullanılmak üzere korunur.

### 2.2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı

Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı olarak bilinen karmaşık bir geri bildirim mekanizması ile düzenlenir(8).

- **Hipotalamus:** Hipotalamus tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılayarak bu aksı başlatır.
- **Hipofiz:** TRH ön hipofiz bezindeki tirotrop hücreleri uyarak tiroid uyarıcı hormon (TSH) sentezini ve salgılanmasını sağlar(9). TSH pulsatil olarak sirkadiyen ritimle salgılanır. TSH uykudan birkaç saat önce yükselmeye başlar ve gece saatlerinde (02:00-04:00) en yüksek seviyesine ulaşır. Pik yapan TSH sabaha doğru azalarak geç öğleden sonra saatlerinde en düşük değerlere iner.
- **Tiroid Bezi:** TSH tiroid bezinin foliküler hücreleri üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid hormonu sentezini ve salgılanmasını düzenler. Dolaşımdaki tiroid hormonu (T3 ve T4) seviyelerindeki artış, hipotalamus ve ön hipofiz üzerinde negatif geri bildirim etkisi gösterir. Bu durum TRH ve TSH salınımını baskılayarak tiroid hormon üretiminin dengede kalmasını sağlar.

### 2.2.2. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Genel Etkileri

Tiroid hormonları vücutta geniş bir etki alanına sahiptir ve metabolizma, büyüme, gelişim ve enerji harcamasında kritik rol oynar. T3, tiroid hormon reseptörlerine T4'e göre 10 kat daha fazla afiniteye sahip olduğundan biyolojik olarak daha aktif olan formdur. Tiroid hormonlarının sistemler üzerindeki başlıca etkileri şunlardır:

- **Metabolik:** Bazal metabolizma hızını, protein sentezini, oksijen tüketimini ve ısı üretimini artırır. Karbonhidrat metabolizmasını (glikojenolizi ve bağırsaktan glikoz emilimini artırır) ve yağ metabolizmasını (kolesterol taşınmasını ve yıkımını) etkilerler(10).
- **Kardiyovasküler sistem:** Tiroid hormonları  $\beta_1$ -reseptör aracılı kronotropi/inotropi etkisi ile kalp hızı ve kardiyak atımı artırır, periferel vasküler direnci azaltırlar. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artarken, hipotiroidide azalır(11).
- **Gastrointestinal sistem:** Gastrik boşalma hızı ve intestinal sekresyon ve motilite artar. Hipertiroidide sık defekasyon ve ishal eğilimi olurken, hipotiroidide konstipasyon ve oddi sfinkteri relaksasyonunda azalma ve kolelitiazis eğilimi artabilir.
- **İskelet sistemi:** Tiroid hormonları kemik remodeling sürecini hızlandırır; RANKL/OPG dengesi rezorpsiyon lehine kayar. Hipertiroidide yüksek devirli osteoporoz ve kırık riski artarken, hipotiroidide düşük devirli fenotip; çocukta büyüme plağı maturasyonu yavaşlaması görülebilir.
- **Sinir sistemi:** Tiroid hormonları normal sinir sistemi gelişimi ve optimal nörolojik fonksiyon için gereklidirler. Erişkinde uyanıklık, dikkat, hız-işleme ve duygu durumu modüle eder. Fetal dönemdeki eksiklikleri zihinsel geriliğe yol açabilir. Nöronal plastisite süreçlerini düzenler ve nörogenezi uyarırlar(12).
- **Solunum sistemi:** Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar.

### 2.3. TİROİD NODÜLLERİ

Tiroid nodülleri normal fizyolojik süreçte ortaya çıkabilen yapısal veya fonksiyonel anormalliklerdir. Nodüller tiroid hücrelerinin aşırı büyümesi (hiperplazi) veya anormal hücrelerin oluşması (neoplazi) sonucu meydana gelebilir. Çoğu nodül tiroid hormonlarının normal üretimini etkilemez ve "non-fonksiyonel" olarak kabul edilir. Ancak bazı nodüller, aşırı miktarda tiroid hormonu üreterek hipertiroidizme neden olabilir; bu nodüller "fonksiyonel" veya "sıcak" nodüller olarak adlandırılır(13).

Tiroid nodüllerinin patofizyolojisi çeşitli faktörlere bağlıdır. İyot eksikliği, kronik TSH uyarımına yol açarak nodül oluşumunu tetikleyebilir(14). Genetik yatkınlık da nodül gelişiminde rol oynar; bazı genetik mutasyonlar (örneğin, *BRAF*, *RAS*, *RET* mutasyonları) tiroid kanseri riskini artırabilir. Otoimmün tiroid hastalıkları (örneğin Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı) da tiroid nodüllerinin oluşumuyla ilişkilidir.

Nodüllerin patofizyolojik sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılabilir:

- **Kollodial nodüller:** En sık görülen nodül tipidir. İyot eksikliği veya diğer faktörler nedeniyle tiroid foliküllerinin aşırı büyümesi sonucu oluşur. Genellikle benigndir.
- **Foliküler adenomlar:** Tiroid folikül hücrelerinden kaynaklanan iyi huylu tümörlerdir. Kapsüllü ve benign yapıdadırlar.
- **Hürthle hücreli neoplazmlar:** Tiroid folikül hücrelerinin bir varyasyonu olan Hürthle hücrelerinden oluşan tümörlerdir. Hem benign (adenom) hem de malign (karsinom) olabilirler.
- **Papiller tiroid karsinomu:** En sık görülen tiroid kanseri tipidir. Genellikle yavaş progrese olur ve lenfatik dolaşım yoluyla lenf nodlarına metastaz yapabilir.
- **Foliküler tiroid karsinomu:** Foliküler hücrelerden kaynaklanan bir kanser türüdür. Hematojen yolla metastaz yapma eğilimindedir.
- **Medüller tiroid karsinomu:** Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden (kalsitonin üreten hücreler) kaynaklanan bir kanser türüdür. Bu kanserlerin yaklaşık %25'i herediter, geri kalanı sporadik olarak görülür ve MEN2 sendromu ile ilişkili olabilir(15).
- **Anaplastik tiroid karsinomu:** Nadir görülen, hızlı büyüyen ve agresif bir tiroid kanseri türüdür.

## 2.4. TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTE RİSKİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Tiroid kanseri gelişiminde rol oynayan faktörler çok yönlüdür ve hem değiştirilebilir hem de değiştirilemez unsurları içerir(16). Son yıllarda tiroid kanseri insidansındaki artış gelişmiş tanı yöntemleri ve çevresel faktörlere maruz kalma gibi çeşitli nedenlere bağlanmaktadır(17).

Malignite riskini etkileyen faktörler ve potansiyel nedenler şunlardır:

### 2.4.1. Yaş ve Cinsiyet

- **Yaş:** Tiroid nodüllerinin prevalansı yaşla birlikte artar. Ancak malignite riski açısından yaşın rolü karmaşıktır. Çocuklarda ve genç yetişkinlerde tespit edilen tiroid nodüllerinin malign olma olasılığı daha yüksek olabilirken, ileri yaşlarda görülen tiroid kanserleri daha agresif seyredebilir(18). Örneğin 65 yaş üstü hastalarda yeni tespit edilen tiroid nodüllerinde malignite oranı daha yüksektir ve bu yaş grubunda daha agresif olan anaplastik tip tiroid kanseri veya tanı anında metastaz gerçekleştirmiş kanserlere daha sık rastlanır.
- **Cinsiyet:** Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Kadınlarda görülen bu yüksek insidansın nedenleri arasında hormonal faktörler (östrojenin rolü gibi) ve otoimmün tiroid hastalıklarının kadınlarda daha sık görülmesi yer alabilir.

### 2.4.2. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü

- **Genetik mutasyonlar:** RET, RAS, BRAF ve NTRK gibi genlerdeki mutasyonlar tiroid kanseri gelişiminde önemli rol oynar. Özellikle BRAF V600E mutasyonu papiller tiroid kanserinde sık görülür ve daha agresif hastalık seyri ile ilişkilidir. RET mutasyonları ise medüller tiroid kanseri ile ilişkilidir ve ailesel medüller tiroid kanseri (MTC) vakalarının çoğunda görülür.

- **Herediter sendromlar:** Multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2), PTEN hamartoma tümör sendromu, ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi ve Werner sendromu gibi bazı genetik sendromlar tiroid kanseri riskini artırır(19).
- **Aile öyküsü:** Ailede tiroid kanseri öyküsü bulunması (özellikle birinci derece akrabalarda) tiroid kanseri riskini artırır. Aile öyküsü olan kişilerde tiroid kanseri farkındalığın artması ve takibe erken başlanması nedeniyle erken dönemde teşhis edilebilir.

#### 2.4.3. Etnik ve Coğrafi Faktörler

- **Coğrafi faktörler:** İyot eksikliği olan bölgelerde foliküler tiroid kanseri daha sık görülürken, iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde papiller tiroid kanseri daha yaygındır.
- **Etnik faktörler:** Bazı çalışmalar özellikle Asya kökenli popülasyonlarda tiroid kanseri insidansının daha yüksek olduğunu göstermektedir(20). Bu durum genetik farklılıklar, çevresel faktörler ve tanı yöntemlerindeki farklılıklar gibi çeşitli etkenlerle ilişkilendirilebilir.

#### 2.4.4. Radyasyon Öyküsü

- **İyonlaştırıcı radyasyon:** Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ve radyoterapi dışı radyasyon maruziyeti tiroid kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Özellikle Çernobil gibi nükleer felaketler sonucu oluşan radyoaktif serpintiye maruz kalmak tiroid kanseri riskini artırır.

#### 2.4.5. İyot Eksikliği

- **İyot düzeyi:** İyot eksikliği tiroid hormonlarının sentezini azaltarak TSH seviyelerini yükseltir. Kronik TSH stimülasyonu tiroid hücrelerinin büyümesini teşvik edebilir ve nodül oluşumuna yol açabilir.

#### 2.4.6. Obezite

- **Obezite:** Obezite tiroid kanseri gelişiminde önemli bir rol oynayan kronik inflamasyona, oksidatif strese, insülin direncine ve hormonal imbalansa neden olabilir. Obezitenin neden olduğu kronik inflamasyon, pro-inflamatuar sitokinlerin (örneğin, IL-6, TNF- $\alpha$ ) salınımını artırarak tiroid hücrelerinde hasara ve mutasyonlara yol açabilir. Oksidatif stres reaktif oksijen türlerinin artışına neden olarak DNA hasarını tetikleyebilir ve kanser gelişimini destekleyebilir. İnsülin direnci insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerini yükselterek tiroid kanseri riskini artırabilir. Hormonal imbalans özellikle östrojen seviyelerindeki progesteron ile orantılı olmayan artış tiroid kanseri riskini artırabilir. Yüksek vücut kitle indeksi değerleri, özellikle erkeklerde tiroid kanseri riskini artırabilir.

#### 2.4.7. Tütün ve Alkol Kullanımı

- **Sigara:** Sigara içmek tiroid kanseri riskini azaltabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da bu durum özellikle papiller tiroid kanseri için geçerlidir ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır(21). Sigaranın tiroid hormonları üzerindeki etkileri bu ilişkiyi açıklayabilir. Sigaranın pro-onkojen etkileri göz önüne alındığında bu konuda daha çok araştırma yapmak gerekmektedir.
- **Alkol:** Alkol tüketimi ile tiroid kanseri riski arasındaki ilişki karmaşıktır ve bazı çalışmalar alkol tüketiminin tiroid kanseri riskini artırabileceğini göstermektedir.

#### 2.4.8. Diğer Faktörler

- **Çevresel kirlenmeler:** Nitratlar gibi bazı endüstrileşmiş gıda katkı maddeleri ve diğer çevresel kirlenmeler tiroid fonksiyonunu etkileyerek tiroid kanseri riskini artırabilir.

- **Otoimmün tiroid hastalıkları:** Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıkları tiroid kanseri riskini artırabilir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda TSH seviyelerinin yüksek olması ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi tiroid kanseri gelişimini teşvik edebilir.

## 2.5. NODÜL TESPİTİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN

### ROLÜ

Tiroid nodüllerinin tespiti ve değerlendirmesinde görüntüleme yöntemleri kritik bir rol oynamaktadır. Geçmişte yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemlerinin yaygın olmadığı dönemlerde tiroid nodülleri çoğunlukla palpasyonla tespit ediliyordu. Palpasyonla nodül tespiti genel popülasyonda yaklaşık %4-7 oranında olduğu bilinmektedir.

Günümüzde ise tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı herhangi bir belirti vermez ve genellikle başka nedenlerle yapılan görüntüleme tetkikleri veya fiziksel muayeneler sırasında tesadüfen fark edilir. Bu tür tesadüfen saptanan nodüllere "insidentaloma" denir. Son yıllarda görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler tiroid nodüllerinin tespit oranını önemli ölçüde artırmıştır. Yapılan çalışmalar genel popülasyonda tiroid nodülü görülme sıklığının kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak %19 ila %67 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu geniş aralıktaki artışta gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasının büyük etkisi bulunmaktadır.

Ultrasonografi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Kolay ulaşılabilir, non-invaziv ve ucuz bir yöntem olmasının yanı sıra radyasyon maruziyeti riski taşımaz. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi tiroid bezinin detaylı bir şekilde incelenmesini sağlayarak palpe edilemeyen küçük nodüllerin bile kolayca saptanmasına olanak tanımaktadır. Ultrason ile nodülün boyutu, yapısı, ekojenitesi, nodül sınır düzeni, kalsifikasyonları ve vaskülaritesi gibi özellikler detaylı bir şekilde incelenebilir. Ultrasonografinin, benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmede yüksek duyarlılık (%95) ve özgüllüğe (%96) sahip olduğu belirtilmiştir(22). Bu özellikler nodüllerin malignite riskini tahmin etmek amacıyla geliştirilen Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

(ACR-TIRADS) ve Avrupa Tiroid Birliği Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (EU-TIRADS) gibi çeşitli risk sınıflandırma sistemlerinin temelini oluşturur. Bu sistemler, malignite riskine göre nodülleri kategorize ederek, ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonunun belirlenmesinde önemli bir rehberlik sağlar.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin diğer hastalıkların tanısı için kullanımının artmasıyla birlikte palpasyon ile fark edilemeyen birçok tiroid nodülü tesadüfen keşfedilmektedir(23). Bu insidentaloma'lar, daha sonra ultrasonografi ile detaylı olarak değerlendirilerek malignite potansiyelleri incelenmektedir. PET-CT'de tiroid lojunda aktivite artışı görülmesi malignite lehine bir şüphe uyandırır. Ultrason elastografi tek başına yüksek çözünürlüklü ultrasonun yerini almamakla beraber ultrason ile beraber kullanıldığında tanı doğruluğunu arttırabilir. Optik koherens tomografi rutinde tiroid nodülü değerlendirmesi için kullanılmamakla beraber çeşitli çalışmalarda etkinliği değerlendirilmektedir. Dolayısıyla yüksek çözünürlüklü ultrason dışındaki ek görüntüleme teknikleri de tiroid bezinin değerlendirilmesinde ve tanı algoritması içerisinde yaygın olmamakla beraber kullanılabilir.

Tiroid sintigrafisi İyot-123, İyot-131 ve Teknesyum-99 gibi radyoaktif maddelerin kullanıldığı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem tiroid bezinin ve nodüllerinin radyoaktif maddeyi ne kadar absorbe ettiğini göstererek nodülün fonksiyonel durumunu değerlendirmeye olanak tanır. Nodüller radyoaktif madde tutulumlarına göre "sıcak" (hiperfonksiyonel), "soğuk" (hipofonksiyonel veya afonksiyonel) veya "ılıman" olarak sınıflandırılır.

**Sıcak nodüller:** Bu nodüller çevredeki tiroid dokusundan daha fazla radyoaktif madde tutar. Genellikle tiroid hormonlarını aşırı üreten benign nodüllerdir ve malignite riski oldukça azdır. Sıcak nodüllerde malignite olasılığı yaklaşık %2.5'tir(24). Düşük TSH seviyesi olan hastalarda nodülün fonksiyonunu belirlemek için radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır ve sıcak nodüllerde çoğunlukla ince iğne aspirasyon biyopsisine gerek duyulmaz.

**Soğuk nodüller:** Bu nodüller çevredeki tiroid dokusuna göre daha az veya hiç radyoaktif madde tutmaz. Malignite potansiyeli taşıyan nodüllerin büyük çoğunluğu soğuk nodüllerdir. Bu nedenle soğuk nodüllerin malignite açısından dikkatli

değerlendirilmesi gerekir. Normal veya yüksek TSH değeri olan multi nodüler guatrı olan hastalarda soğuk nodüllerin belirlenmesi için de sintigrafi kullanılır. Soğuk nodüllerde malignite riski %5-10 arasındadır.

**Ilıman nodüller:** Bu nodüller, çevredeki tiroid dokusuna benzer miktarda radyoaktif madde tutar. Bu nodüllerin de malignite potansiyeli bulunduğundan dikkatli değerlendirme gerektirebilir.

Sintigrafi özellikle TSH seviyeleri baskılanmış (düşük) olan ve hiper fonksiyonel bir nodül şüphesi olan hastalarda, İİAB öncesi nodülün fonksiyonel durumunu belirlemek için kullanılır. Ayrıca sitolojik olarak belirsiz tiroid nodüllerinde benign ve malign ayırımını yapmak için İyot-123, Teknesyum-99m-perteknetat ve Teknesyum-99m-metoksi-izobütil-izonitril (Tc-99m-MIBI) gibi çeşitli radyoizotop görüntüleme teknikleri mevcuttur. Bazı çalışmalar negatif Tc-99m-MIBI sintigrafisinin Bethesda III ve IV nodüllerde cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırabileceğini öne sürmektedir.

Ancak tiroid sintigrafisi nodülün yapısal özelliklerini (boyut, sınırlar, ekojenite, mikrokalsifikasyonlar vb.) ultrasonografi kadar detaylı gösteremez. Bu nedenle tiroid nodüllerinin tespitinde ve morfolojik değerlendirmesinde yüksek çözünürlüklü ultrasonografi birincil görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Ultrasonografi nodülün malignite riskini tahmin etmek için kullanılan TIRADS gibi sınıflandırma sistemlerinin temelini oluşturur ve biyopsi kararlarında ana rehberdir.

## **2.6. TİROİD NODÜLÜNDE ULTRASONOGRAFİK**

### **DEĞERLENDİRME VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Tiroid nodüllerinin tespiti, karakterizasyonu ve malignite riskinin belirlenmesinde yüksek çözünürlüklü ultrasonografi günümüzde en önemli ve ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ultrason ile nodülün boyutu, yerleşimi, şekli, sınırları, iç yapısı (solid, kistik veya mikst), ekojenitesi, vaskülarite paterni ve kalsifikasyon varlığı gibi birçok morfolojik özelliği detaylı bir şekilde değerlendirilebilir.

### 2.6.1. Ultrasonografik Malignite Göstergeleri

Tiroid nodüllerinde malignite riskini belirleyen birçok ultrasonografik özellik bulunmaktadır. Bu özelliklerin bir araya gelmesi nodülün benign (iyi huylu) veya malign (kötü huylu) olma olasılığı hakkında önemli ipuçları sağlar. Malignite ile ilişkili başlıca ultrasonografik bulgular şunlardır:

- **Ekojenite:** Hipoekoik veya belirgin hipoekoik (çevre tiroid dokusundan daha koyu) nodüller malignite açısından daha yüksek risk taşır. Bir çalışmada malign grupta hipoekojenite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Saf kistik veya hiperekoik (çevre tiroid dokusundan daha parlak) nodüller genellikle benign özelliktedir.
- **Sınırlar:** Düzensiz, mikrolobüle, spiküler veya invaziv (çevre dokuya yayılım gösteren) sınırlara sahip nodüller malignite şüphesini artırır. Bu bulgu, malign karakterizasyon özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Düzenli ve iyi sınırlı kenarlar genellikle benign bulgusudur.
- **Şekil (Boyut/En oranı):** Nodülün anteroposterior çapının transvers (enine) çaptan daha büyük olması ("taller-than-wide" veya "boyundan uzun" görünüm), yani nodülün dikey yönde uzaması, malignite için güçlü bir göstergedir(25).
- **İç yapı:** Solid nodüller, kistik veya mikst nodüllere göre daha yüksek malignite riski taşır. Saf kistik nodüllerin malignite potansiyeli oldukça düşüktür. Süngerimsi (spongiform) nodüller, benign nodüllerin tipik bir göstergesidir.

Ekojenik odaklar:

- **Mikro kalsifikasyonlar:** 1 mm'den küçük, parlak ve noktasal ekojenik odaklar olup özellikle papiller tiroid karsinomu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir(26). Malignite için en spesifik ultrason bulgularından biridir. Çalışmalarda malign grupta mikro kalsifikasyon tespit edilme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- **Makro kalsifikasyonlar:** Daha büyük ve kaba kalsifikasyonlar benign özellikler arasında belirtilmiştir.

- **Periferik kalsifikasyon:** Nodülün çevresini saran kalsifikasyonlar kesintili veya düzensiz ise malignite şüphesi uyandırabilirken düzgün ve kesintisiz kalsifikasyonlar benign karakterde olabilir.
- **Halo:** İnce düzenli ve iyi sınırlı bir hipoekoik halo varlığı genellikle benign nodüllerde görülürken kalın, düzensiz veya halo yokluğu malignite şüphesi oluşturabilir.
- **Vaskülarite:** Nodül içi kanlanmada artış bazen malignite ile ilişkilendirilse de güncel risk sınıflamalarında vasküler patern tek başına benign-malign ayırımında güvenilir bir kriter olarak kabul edilmemektedir. Medüller ve foliküler tiroid karsinomlarında nodül içi kanlanma artışı görülebilir.
- **Lenfadenopati:** Servikal lenf nodlarında boyut artışı, yuvarlaklaşma, hilus kaybı veya kistik dejenerasyon gibi şüpheli özelliklerin varlığı tiroid malignitesi değerlendirmesi sırasında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir bulgudur.

Yukarıda belirtilen bu özelliklerin bir veya birkaçının bir arada bulunması nodülün malignite riskini artırır ve ileri tetkik (ince iğne aspirasyon biyopsisi - İİAB) kararını etkiler(27). Tek bir ultrasonografi özelliğinin İİAB uygulanmasını gerektirecek kadar yüksek bir pozitif prediktif değere sahip olmadığı bu nedenle nodüllerin sonografik incelemesinde spesifikliğı ve özgüllüğü belirten kılavuzların yayımlandığı belirtilmiştir.

## 2.7. TIRADS SINIFLAMA SİSTEMLERİ

Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerine dayalı risk sınıflamaları malignite riskini standardize etmek, gereksiz biyopsileri azaltmak ve İİAB endikasyonlarını belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistemlerin genel adı tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi TIRADS'dır. TIRADS, ultrason raporlamasında tutarlılığı artırmayı ve klinisyenler arası iletişimi kolaylaştırmayı amaçlar. TIRADS'ın temel amacı tiroid ultrason bulgularının yorumlanması ve raporlanmasında tutarlı ve sistematik bir yaklaşım sağlamak böylece malignite riskinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktır. Bu kılavuz klinisyenlerin İİAB'nin gerekliliğine karar vermelerine yardımcı olmakta ve gereksiz tiroid biyopsilerinin önüne geçerek maliyet tasarrufu

sağlamakla kalmayıp aynı zamanda biyopsi sonucu benign olarak değerlendirilen nodüllerde gözden kaçabilecek maligniteleri de tespit etmelerine olanak tanımaktadır. TIRADS, nodülleri kompozisyon, ekojenite, kalsifikasyon, sınır ve şekil gibi ultrasonografik özelliklere göre detaylı olarak inceler.

Farklı kuruluşlar tarafından geliştirilmiş çeşitli TIRADS versiyonları bulunmaktadır. En yaygın kullanılanlardan ikisi ACR-TIRADS ve EU-TIRADS'dır. Her iki sistem de nodülün ultrasonografik özelliklerine puanlar atayarak veya kategorize ederek malignite riskini belirler ve buna göre takip veya biyopsi önerileri sunar(28).

- **ACR-TIRADS:** Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen ACR-TIRADS, nodülün beş ana özelliğine (kompozisyon, ekojenite, şekil, marjin ve ekojenik odaklar) puanlar atayarak çalışır. Toplam puana göre nodüller TR1'den TR5'e kadar kategorize edilir. ACR TI-RADS sisteminde TIRADS 1 (tipik olarak benign), TIRADS 2 (malignite kuşkusu taşımayan), TIRADS 3 (hafif derecede malignite kuşkusu), TIRADS 4 (orta dereceli malignite kuşkusu), ve TIRADS 5 (yüksek malignite kuşkusu) anlamına gelir. Bu seviyeler nodülün maksimum çapı ile birlikte İİAB biyopsisi takip ultrason veya başka bir işlem gerekip gerekmediğini belirler. ACR-TIRADS malignite riskini değerlendirmede yüksek spesifiklik gösterir.
- **EU-TIRADS:** Avrupa Tiroid Birliği tarafından 2017 yılında tanımlanan EU-TIRADS, Avrupa'da en sık kullanılan risk sınıflama sistemlerinden biridir ve tiroid nodüllerinin ultrason değerlendirmesi ile malignite riskini belirlemek ve ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu için tasarlanmıştır. EU-TIRADS nodülleri ekojenite, sınırlar, şekil ve kalsifikasyon gibi malignite riskine göre beş kategoriye ayırır. Bu sınıflama, malignite risk yüzdesine göre biyopsi endikasyonu açısından aydınlatıcı bir kılavuz haline gelmiştir. Bir çalışmada EU-TIRADS-5 skorunun malignite ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. EU-TIRADS özellikle maligniteyi saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir.

### 2.7.1. ACR-TIRADS ve EU-TIRADS Karşılaştırması

ACR-TIRADS ve EU-TIRADS tiroid nodüllerinin risk sınıflamasında en sık kullanılan iki sistem olmasına rağmen puanlama metodolojileri ve bazı kategori

tanımları açısından farklılık gösterirler. Ancak her ikisinin de ortak amacı, yüksek riskli nodülleri belirlerken gereksiz biyopsileri azaltmaktır.

**Tablo 1:** ACR-TIRADS ve EU-TIRADS karşılaştırması

Özellik	ACR-TIRADS	EU-TIRADS
Geliştiren Kurum	American College of Radiology	European Thyroid Association
Yayın Yılı	2017	2017
Puanlama Sistemi	Nodülün 5 ana ultrasonografik özelliğine (kompozisyon, ekojenite, şekil, marjin, ekojenik odaklar) puanlar atayarak toplam puan elde edilir.	Nodülün özelliklerine göre kategorik sınıflama yapar.
Kategori Sayısı	TR1 (benign)- TR5 (yüksek şüpheli)	TIRADS 1 (nodül yok)- TIRADS 5 (yüksek şüpheli)
Malignite Riski Artışı	Puan arttıkça malignite riski artar; TR1 tipik olarak benign, TR5 yüksek malignite kuşkusu taşır.	Kategori numarası arttıkça malignite riski artar; EU-TIRADS-5 skorunun malignite ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır.
Temel Değerlendirilen Özellikler	Kompozisyon, ekojenite, şekil, marjin (sınır), ekojenik odaklar.	Ekojenite, sınırlar, şekil, kalsifikasyon (ekojenik odaklar).
Biyopsi Kararı	Kategori ve nodül boyutuna göre belirlenen eşik değerler üzerinden İİAB önerileri yapar.	Kategori ve nodül boyutuna göre belirlenen eşik değerler üzerinden İİAB önerileri yapar.
Tanısal Performans	Çalışmalara göre değişmekle birlikte yüksek spesifiklik ile bilinir.	Çalışmalara göre değişmekle birlikte yüksek duyarlılık ile bilinir.
Amaç	Raporlama standardizasyonu, gereksiz biyopsi ve takiplerin azaltılması	Raporlama standardizasyonu, malignite riskini belirleme ve İİAB endikasyonunu belirleme

Her iki sistem de tiroid nodülü yönetiminde önemli araçlardır ve malignite riskini belirlemede etkilidirler (29). Ancak birinin diğerine göre kesin üstünlüğü çalışma popülasyonuna ve nodül özelliklerine göre değişebilir.

## 2.8. TIRADS SİSTEMİNİN GÜÇLÜ VE SINIRLI YÖNLERİ

### 2.8.1. TIRADS sisteminin güçlü yönleri

- **Standardizasyon ve tutarlılık:** TIRADS tiroid nodülü ultrason raporlamasında standart bir dil ve yapı sunarak farklı radyologlar ve merkezler arasındaki yorumlama farklılıklarını minimize etmeyi amaçlar. Bu standardizasyon sonuçların daha anlaşılır olmasını ve hastaların takibinin daha etkin yapılmasını sağlar.
- **Gereksiz biyopsi sayısının azaltılması:** TIRADS nodüllerin malignite riskini kategorize ederek düşük riskli nodüllerde gereksiz İİAB'leri önlemeye yardımcı olur(30). Bu hem hasta konforunu artırır hem de sağlık sistemleri üzerindeki yükü azaltır. Örneğin ACR-TIRADS'ın gereksiz İİAB sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.
- **Tanısal doğruluğun artırılması:** Ultrasonografik özelliklerin sistematik bir şekilde değerlendirilmesi malign nodüllerin doğru bir şekilde tespit edilme olasılığını artırır. ACR-TIRADS ve EU-TIRADS gibi sistemlerin malignite tanısında tatmin edici duyarlılık ve özgüllük gösterdiği belirtilmiştir(31). Özellikle yüksek riskli kategoriler (örn. ACR-TIRADS 5, EU-TIRADS 5), malignite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.
- **Eğitim ve öğrenme kolaylığı:** Sistematik yaklaşım radyologlar ve diğer sağlık profesyonelleri için tiroid nodülü değerlendirme becerilerini öğrenmeyi ve geliştirmeyi kolaylaştırır.

### 2.8.2. TIRADS Sisteminin Sınırlı Yönleri ve Mevcut Sorunlar

TIRADS sisteminin getirdiği avantajlara rağmen uygulamada karşılaşılan bazı sınırlamaları ve sorunlu alanları da bulunmaktadır:

- **Gözlemciler arası değişkenlik:** Ultrason görüntülerinin yorumlanması radyologların deneyim ve değerlendirmelerine göre farklılık gösterebilir(32). Bu subjektif yorumlama farklılıkları TIRADS sınıflandırmasının tutarlılığını ve dolayısıyla doğruluğunu etkileyebilir. Aynı nodül farklı radyologlar tarafından farklı TIRADS kategorilerine atanabilir ve bu da tanısal belirsizliğe yol açabilir(33).
- **Belirsiz nodüllerin varlığı (Gri Alan Nodülleri):** Bazı tiroid nodülleri belirgin iyi huylu veya kötü huylu özellikler sergilemez ve TIRADS kriterlerine göre net bir şekilde sınıflandırılmaz. Bu "gri bölge nodülleri" tanısal belirsizliğe yol açar ve ek değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulmasına neden olabilir.
- **Duyarlılık ve özgüllük dengesi:** TIRADS sınıflandırmasının performansı yani maligniteyi doğru tespit etme (duyarlılık) ve benign nodülleri doğru sınıflandırma (özgüllük) yeteneği kullanılan TIRADS sistemine ve nodülün özelliklerine göre değişiklik gösterebilir. İdeal bir TIRADS sistemi yüksek duyarlılık ve özgüllüğü bir arada sunmalıdır. Ancak bazı durumlarda yüksek duyarlılık elde etmek için özgüllükten ödün verilebilir (veya tam tersi). Bu durum bazı nodüllerin gereksiz yere biyopsi yapılmasına veya malign nodüllerin atlanmasına yol açabilir.
- **Nodül boyutu kriterleri:** Bazı TIRADS sistemlerinde nodül boyutu biyopsi endikasyonunu belirlemede önemli bir rol oynar. Ancak küçük malign nodüllerin gözden kaçırılmaması için boyut kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiği yönünde çalışmalar bulunmaktadır.
- **Çok sayıda TIRADS sistemi:** Farklı kuruluşlar tarafından geliştirilen çok sayıda TIRADS sistemi klinisyenler arasında karışıklığa neden olabilir ve sistemler arası karşılaştırmaları zorlaştırabilir. Her sistemin kendi içinde güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır.

## 2.9. SİTOPATOLOJİK SINIFLAMA VE BETHESDA SİSTEMİ

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi sonrası en kritik adımlardan biri, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan hücre örneklerinin sitopatolojik incelenmesidir. İİAB tiroid lezyonlarının tanısında yüksek doğruluk oranına sahip, basit, hızlı ve uygun maliyetli bir yöntemdir(34). Tiroid nodülünün benign (iyi huylu) veya malign (kötü huylu) doğasını belirlemede ilk basamak tanı aracı olarak kabul edilmektedir.

Sitoloji sonuçlarını standartlaştırmak ve klinisyenler arasında iletişimi kolaylaştırmak amacıyla geliştirilen tiroid sitopatolojisini raporlama için Bethesda Sistemi, tiroid İİAB sonuçlarının değerlendirilmesinde dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bethesda Sistemi sitoloji sonuçlarını altı farklı kategoriye ayırarak her bir kategoriye özgü bir malignite riski ve buna bağlı yönetim önerileri sunar(35). Bu sistem malignite riskini doğru bir şekilde sınıflandırarak gereksiz cerrahi müdahaleleri azaltmaya ve malign potansiyeli olan nodüllerin erken dönemde tespit edilmesine yardımcı olur.

Bethesda Sistemi'ne göre sitoloji sonuçlarının kategorileri, ilişkili malignite riskleri ve önerilen yönetim stratejileri şunlardır(19):

**Tablo 2:** Bethesda kategorizasyonu

Bethesda Kategorisi	Tanım	Malignite Riski (%)	Yönetim Önerisi
I	Tanısal olmayan veya yetersiz	5–10	Tekrar İİAB
II	Benign	0–3	Takip/gözetim
III	Belirsiz anlamlı atipi veya foliküler lezyon	10–30	Tekrar İİAB, moleküler test ve gerektiğinde cerrahi
IV	Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm şüphesi	25–40	Moleküler test ve cerrahi
V	Malignite şüphesi	50–75	Cerrahi
VI	Malign	97–99	Cerrahi

Her bir kategori farklı oranda malignite riski taşıdığından nodülün yönetim stratejisi (takip, tekrarlanan biyopsi veya cerrahi) bu kategoriye göre belirlenir. Örneğin Bethesda V ve VI kategorisindeki nodüller yüksek malignite riski taşıdıkları için genellikle cerrahi olarak çıkarılması önerilirken, Bethesda II kategorisindeki nodüller genellikle iyi huylu kabul edilir ve düzenli takip yeterli olabilir. Bethesda III ve IV gibi belirsiz kategorilerde ise yönetim kararı ek klinik ve ultrasonografik bulgularla birlikte değerlendirilerek verilir. Özellikle Bethesda III ve IV kategorilerindeki nodüllerde malignite oranları değişebilir ve histopatoloji ile korelasyon önemlidir.

Bu çalışma tiroid nodülü olan hastalarda ultrasonografik değerlendirme ile belirlenen ACR-TIRADS sınıflamasının tiroid kanserini predikte etmede sensitivite ve spesifitesi belirlemek, İİAB ile tiroid malignitesi saptanan hastalarda, klinik verilerin (yaş, cinsiyet, tiroid hormon replasman tedavisi, Hashimoto hastalığı varlığı, Graves hastalığı varlığı, hipotiroidi ve hipertiroidi) ve laboratuvar parametrelerinin (glukoz, AST, ALT, trigliserit, HDL-kolesterol, ferritin, CRP, TSH, FT4, lenfosit, monosit, HbA1c, B12 ve LMO, TG/HDL, ALT/AST, FT4/TSH) tiroid malignitesi ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışma tek merkez, retrospektif ve kontrollü olarak tasarlanmış olup, çalışmaya 155 hasta (127 kadın, 28 erkek) dahil edildi. Çalışma protokolünde belirlenen kriterleri karşılayan hastaların klinik, laboratuvar ve sitopatoloji verileri, hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

#### **3.1. ETİK KURUL ONAYI**

Bu araştırma T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 21.02.2025 tarih ve 43 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Çalışma Helsinki Bildirgesi kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE YÖNTEMİ**

Bu çalışma tek merkez, retrospektif ve kontrollü olarak tasarlanmıştır. 28.11.2017 ile 01.01.2021 tarihleri T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesin İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Genel Cerrahi polikliniklerine başvuran ve ultrason ile tiroid nodülü tespit edilen, ACR-TIRADS skoru hesaplanmış ve ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan ve patolojik tanısı olan hastalardan randomize seçilmiştir. Hasta verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal parametreleri, klinik verileri, ultrasonografik bulguları, histopatolojik değerlendirme sonuçları, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçları ve demografik bilgileri kaydedilmiştir.

#### **3.3. HASTA SEÇİMİ**

Çalışmaya, 25 yaş üstü, tiroid nodülü tanısıyla takipli, ultrasonografik olarak ACR-TIRADS sınıflaması belirlenmiş, malignite kuşkusuyla İİAB uygulanmış, patolojik tanısı belirlenmiş, çalışmaya kriterlerini karşılayan 155 hasta (111 malignitesi olmayan tiroid nodüllü hasta ile 44 malignite tanısı alan) dahil edildi.

### **Çalışmaya dahil olma kriterleri**

- Çalışma protokolüne uygun, hasta verileri tam olan
- 25-75 yaş arası,
- Gebe olmayan,
- Başka solid-hematolojik malignitesi olmayan,
- Otoimmün tiroidit ve Graves hastalığı harici otoimmün hastalık tanısı olmayan,
- İmmünsüpresyona neden olan herhangi bir ilaç almayan.

### **Çalışmadan hariç tutma kriterleri**

- Boyun bölgesine radyoterapi alan,
- Ailesel tiroid kanseri öyküsü olan hastalar.

### **3.4. LABORATUVAR ANALİZİ**

Araştırmaya dahil edilen hastalardan glukoz, AST, ALT, trigliserit, HDL-kolesterol, ferritin, CRP, TSH, FT4, lenfosit, monosit, Hba1c, B12 düzeyleri hastane bilgi sistemi üzerinden kaydedildi.

Kaydedilen bu veriler üzerinden trigliserit/HDL, lenfosit/monosit oranı (LMO), ALT/AST oranı ve FT4/TSH oranları hesaplandı.

### **3.5. GÖRÜNTÜLEME**

Radyoloji uzmanı tarafından yapılan tiroid ultrasonografisinde nodül yerleşimi (sağ, sol, istmus, inferior, posterior), nodülün yapısı (kistik, spongioform, miks patern ve solid), nodül ekojenitesi (anekoik, hiper-izoeoik, hipoekoik, belirgin hipoekoik), nodülün en ve boy ölçümü, nodül sınırları (Düzgün, Düzensiz, Mikrolobüle, nodül tiroid kapsülünü aşmış), ekojenik odak (makro kalsifikasyon, mikro kalsifikasyon, periferik (rim) kalsifikasyon, punktat ekojenik odak), otoimmün tiroidit açısında uyumlu görünüm değerlendirilmiştir.

Hastanın birden fazla nodülü var ise biyopsi yapılan nodül değerlendirmeye alınmış, birden fazla biyopsi yapılmış ise varsa malign nodül, yoksa TIRADS risk

sınıflamasından yüksek puan alan nodül çalışmaya dahil edilmiştir. TIRADS hesaplaması ACR-TIRADS önerilerine göre yapılmıştır.

Çalışmamızda nodül lokalizasyonu net olarak verilmemiş hastalar nodül yerleşiminde tanımsız olarak değerlendirilerek istatistiksel olarak ayrı bir değerlendirme grubu olarak incelenmiştir.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 155 hasta dahil edildi. Hastaların 127'si (%81.9) kadın, 28'i (%18.1) erkekti. Ortalama yaş 51.6±13.5 yılı. Hastaların 44'ünde (%28.4) tiroid malignitesi saptanırken, 111'inde (%71.6) sitolojik değerlendirme benign olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve radyolojik özellikleri Tablo 3 ve 4'te özetlenmiştir.

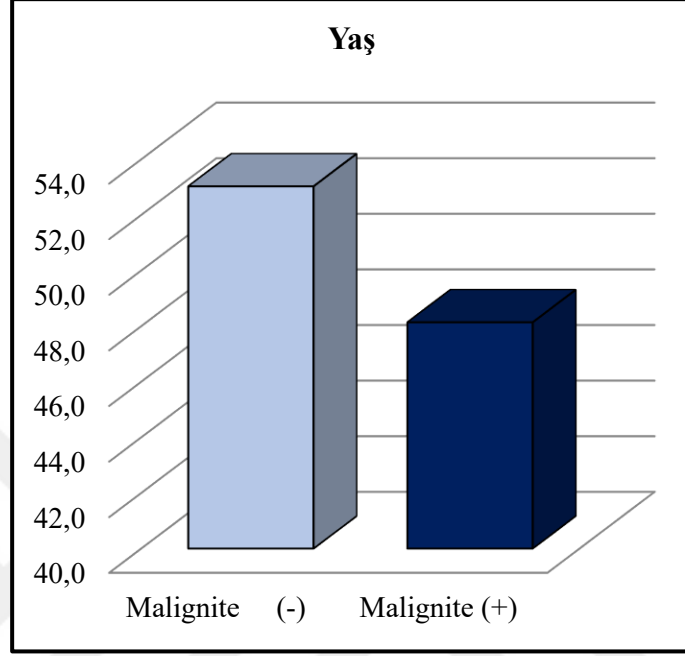
**Tablo 3:** Hastaların radyolojik ve klinik verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş(yıl)	18.0 - 84.0	53.0	51.6 ± 13.5
Cinsiyet	Kadın	127	81.9%
	Erkek	28	18.1%
Hipertiroidi	(-)	150	96.8%
	(+)	5	3.2%
Hipotiroidi	(-)	130	83.9%
	(+)	25	16.1%
Hasimato	(-)	132	85.2%
	(+)	23	14.8%
Hormonal Tedavi	(-)	146	94.2%
	(+)	9	5.8%
Malignite	(-)	111	71.6%
	(+)	44	28.4%
TIRADS Puanı	1.0 - 8.0	4.0	3.8 ± 1.1
TIRADS Skoru	I	1	0.6%
	II	10	6.5%
	III	49	31.6%
	IV	88	56.8%
	V	7	4.5%
Nodül Sayısı	I	24	15.5%
	II	1	0.6%
	Multiple	130	83.9%
İnferior		12	7.7%
Posterior		2	1.3%
İstmus		18	11.6%
Tanımsız		123	79.4%
<i>Nodül Yerleşimi</i>			
Sağ		87	56.1%
Sol		64	41.3%
İstmus		4	2.6%

**Tablo 4:** Hastaların radyolojik ve laboratuvar verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
<i>EKO Yapısı Kompozisyon</i>			
Kistik			2 1.3%
Mix			68 43.9%
Solid			85 54.8%
Ekojenite	Hiper-İzoekoik		16 10.3%
	Hipoekoik		139 89.7%
En	5.0 - 65.0	13.0	14.8 ± 8.1
Boy	3.0 - 33.0	10.0	11.3 ± 5.3
En x Boy Düzeyi	20.0 - 2145.0	132.0	203.0 ± 246.7
Sınır	Düz		151 97.4%
	Lobüle-İrregüler		4 2.6%
Makrokalsifikasyon	(-)		126 81.3%
	(+)		29 18.7%
Mikrokalsifikasyon	(-)		101 65.2%
	(+)		54 34.8%
<i>Ekojenik Odak</i>			
Yok-Kuyruklu	Yıldız		126 81.3%
Görüntüsü			
Makrokalsifikasyon			28 18.1%
Punktat Ekojenik Odak			1 0.6%
Glukoz (mg/dL)	74.0 - 425.0	99.0	111.0 ± 48.5
AST(U/L)	1.0 - 52.0	20.0	20.6 ± 7.4
ALT(U/L)	7.0 - 74.0	19.0	22.1 ± 12.3
ALT/AST Oranı	0.4 - 8.0	1.0	1.1 ± 0.7
Trigliserit (mg/dL)	26.0 - 506.0	115.0	140.6 ± 84.9
HDL- kolesterol (mg/dL)	11.0 - 145.0	49.0	51.7 ± 15.7
Trigliserit / HDL Oranı	0.4 - 26.4	2.3	3.2 ± 2.9
Ferritin (µg/L)	2.0 - 297.0	24.3	43.9 ± 50.8
CRP (mg/L)	0.0 - 27.0	0.7	1.6 ± 3.3
TSH (mIU/L)	0.0 - 12.8	1.7	2.3 ± 2.2
FT4 (ng/dL)	0.6 - 13.3	0.8	1.1 ± 1.7
FT4/TSH Oranı	0.1 - 920.0	0.5	9.5 ± 76.6
Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L)	0.4 - 4.7	2.5	2.5 ± 0.8
Monosit (10 <sup>9</sup> /L)	0.2 - 1.2	0.5	0.6 ± 0.2
Lenfosit/Monosit Oranı	0.7 - 12.8	4.5	4.6 ± 1.6
HbA1C (%)	4.8 - 12.9	5.8	6.1 ± 1.2
B12 (ng/L)	65.0 - 845.0	212.0	251.8 ± 126.9

Malignite olan grupta hastaların yaşı malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü (Şekil 1). Malignite olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).



**Şekil 1:** Grupların yaş ortalamaları

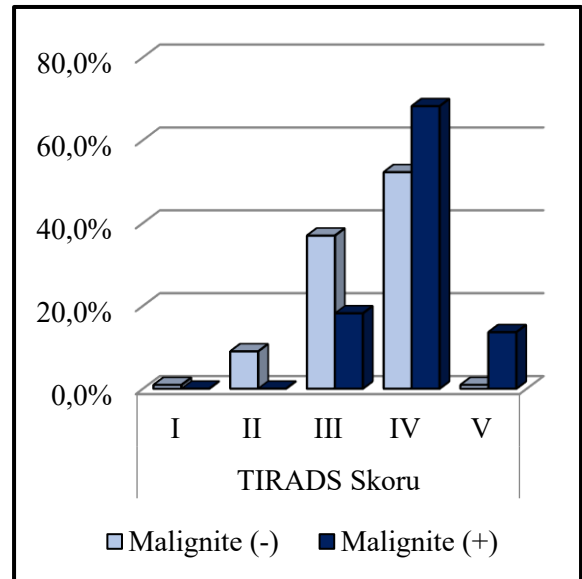
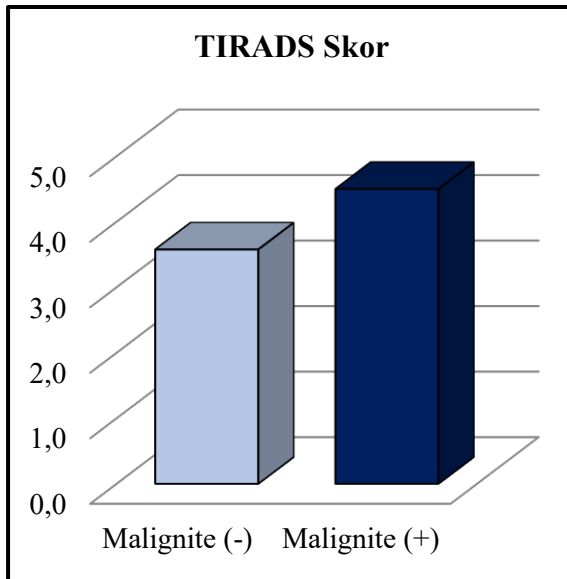
Malignite olan ve olmayan gruplar arasında hipertiroidi, hipotiroidi, Hashimoto tiroidit tanısı oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında hormonal tedavi oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hormonal tedavi alan ve almayan gruplar arasında hastaların yaşı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

**Tablo 5:** Grupların TIRADS sınıflamalarının ve klinik verilerinin karşılaştırılması

		Malignite (-) (n:111)		Malignite (+) (n:44)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		53.0 ± 13.2	53.0	48.1 ± 13.8	48.5	0.042 <sup>t</sup>
Cinsiyet	Kadın	90	81.1%	37	84.1%	0.661 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Erkek	21	18.9%	7	15.9%	
Hipertiroidi	(-)	108	97.3%	42	95.5%	0.623 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	3	2.7%	2	4.5%	
Hipotiroidi	(-)	93	83.8%	37	84.1%	0.963 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	18	16.2%	7	15.9%	
Hasimato tiroidit	(-)	93	83.8%	39	88.6%	0.444 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	18	16.2%	5	11.4%	
Hormonal Tedavi	(-)	104	93.7%	42	95.5%	0.673 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	7	6.3%	2	4.5%	
TIRADS Puanı		3.6 ± 0.9	4.0	4.5 ± 1.3	4.0	0.000 <sup>m</sup>
TIRADS Skoru	I	1	0.9%	0	0.0%	0.030 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	II	10	9.0%	0	0.0%	
	III	41	36.9%	8	18.2%	
	IV	58	52.3%	30	68.2%	
	V	1	0.9%	6	13.6%	

Malignite olan grupta TIRADS puanı malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. Malignite olan grupta TIRADS skoru malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 5, şekil 2).

**Şekil 2:** Grupların TIRADS skoru

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında nodül sayısı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 6).

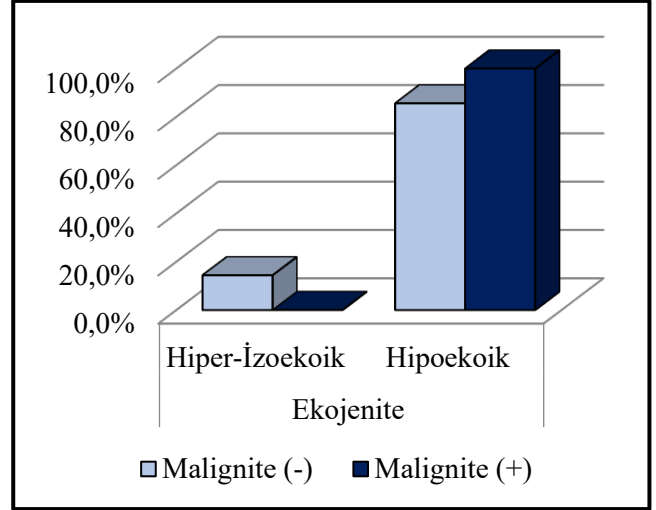
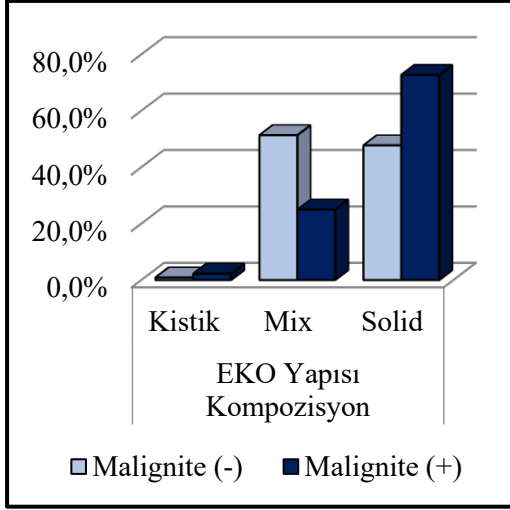
Malignite olan ve olmayan gruplar arasında inferior, posterior oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Malignite olan grupta istmusa nodül oranı malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında tanımsız lokalizasyon oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 6).

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında nodül yerleşimi sağ, sol, istmus olanların oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 6, şekil 3, şekil 4).

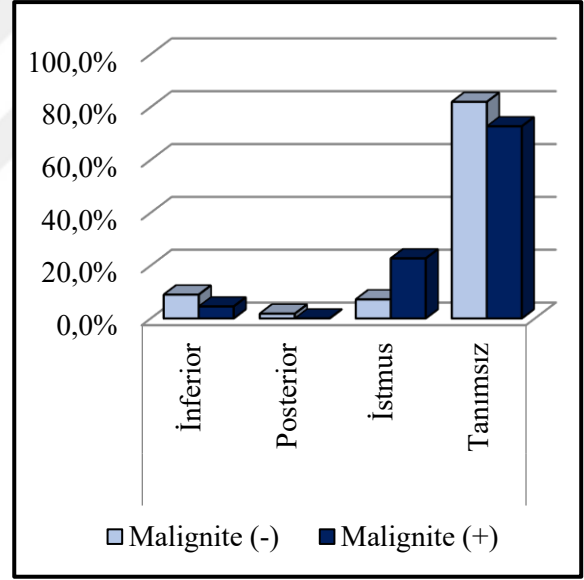
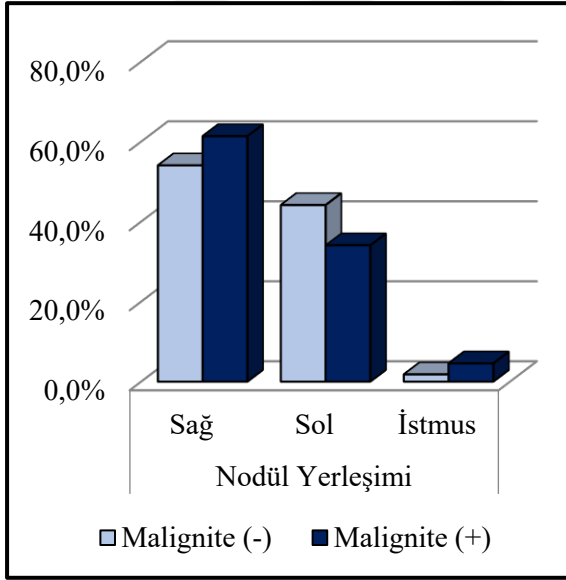
Malignite olan ve olmayan gruplar arasında kistik olanların oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Malignite olan grupta mix olanların oranı malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. Malignite olan grupta solid ve hipoeoik olanların oranı malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 6, şekil 3).

**Tablo 6:** Nodül özelliklerinin malignite olan ve olmayan grupta karşılaştırılması

		Malignite (-) (n:111)		Malignite (+) (n:44)		P
		n	%	n	%	
Nodül Sayısı	I	14	12.6%	10	22.7%	0.160 $\chi^2$
	II	1	0.9%	0	0.0%	
	Multiple	96	86.5%	34	77.3%	
İnferior		10	9.0%	2	4.5%	0.348 $\chi^2$
Posterior		2	1.8%	0	0.0%	1.000 $\chi^2$
İstmus		8	7.2%	10	22.7%	0.007 $\chi^2$
Tanımsız		91	82.0%	32	72.7%	0.199 $\chi^2$
<i>Nodül Yerleşimi</i>						
Sağ		60	54.1%	27	61.4%	0.408 $\chi^2$
Sol		49	44.1%	15	34.1%	0.252 $\chi^2$
İstmus		2	1.8%	2	4.5%	0.319 $\chi^2$
<i>Eko Yapısı Kompozisyon</i>						
Kistik		1	0.9%	1	2.3%	0.488 $\chi^2$
Mix		57	51.4%	11	25.0%	0.003 $\chi^2$
Solid		53	47.7%	32	72.7%	0.005 $\chi^2$
<i>Ekojenite</i>						
Hiper-İzoekoik		16	14.4%	0	0.0%	0.008 $\chi^2$
Hipoekoik		95	85.6%	44	100%	



**Şekil 3:** Malignite olan ve olmayan grupta nodül özellikleri



**Şekil 4:** Grupların nodül yerleşim yerleri

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında nodül eni, boyu, en x boy düzeyi anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında makro kalsifikasyon, mikro kalsifikasyon varlığı ekojenite özellikleri ve nodülün sınır özelliklerinin dağılımına göre anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

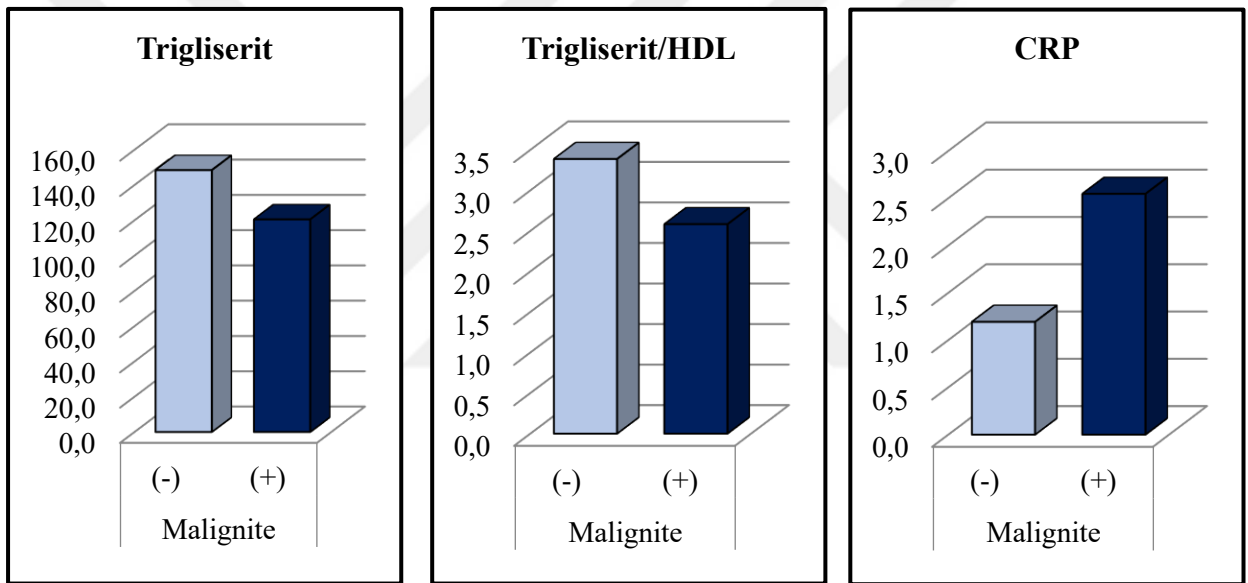
**Tablo 7:** Grupların nodül özelliklerinin karşılaştırılması

	Malignite (-) (n:111)		Malignite (+) (n:44)		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
<i>Nodül Boyutu</i>					
En	15.0 ± 7.2	13.0	14.1 ± 10.1	11.0	0.135 <sup>m</sup>
Boy	11.3 ± 5.1	11.0	11.3 ± 6.1	10.0	0.609 <sup>m</sup>
En x Boy Düzeyi	202.1 ± 197.6	144.0	205.3 ± 343.5	110.0	0.383 <sup>m</sup>
<i>Sınır</i>					
Düz	110	99.1%	41	93.2%	0.069 <sup>X<sup>2</sup></sup>
Lobüle-İrregüler	1	0.9%	3	6.8%	
Makrokalsifikasyon	(-) 91	82.0%	35	79.5%	0.726 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) 20	18.0%	9	20.5%	
Mikrokalsifikasyon	(-) 74	66.7%	27	61.4%	0.532 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) 37	33.3%	17	38.6%	
<i>Ekojenik Odak</i>					
Yok-Kuyruklu Yıldız Görüntüsü	91	82.0%	35	79.5%	0.726 <sup>X<sup>2</sup></sup>
Makrokalsifikasyon	20	18.0%	8	18.2%	0.991 <sup>X<sup>2</sup></sup>
Punktat Ekojenik Odak	0	0.0%	1	2.3%	0.284 <sup>X<sup>2</sup></sup>

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında glukoz, AST, ALT, ALT/ AST oranı, HDL-kolesterol, trigliserit/HDL oranı ve ferritin değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Malignite olan grupta trigliserit değeri malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Malignite olan grupta ise CRP değeri malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha yüksektir (Tablo 8, Şekil 5).

**Tablo 8:** Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Malignite (-) (n:111)		Malignite (+) (n:44)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Glukoz (mg/dL)	108.1 ± 38.0	100.0	118.3 ± 68.4	97.5	0.790 <sup>m</sup>
AST (U/L)	20.9 ± 7.2	20.0	20.1 ± 7.9	19.0	0.227 <sup>m</sup>
ALT (U/L)	22.5 ± 11.8	20.0	21.2 ± 13.4	15.5	0.158 <sup>m</sup>
ALT/AST Oranı	1.1 ± 0.7	1.0	1.0 ± 0.3	0.9	0.339 <sup>m</sup>
Trigliserit (mg/dL)	148.5 ± 91.1	121.0	120.5 ± 63.5	97.5	0.044 <sup>m</sup>
HDL (mg/dL)	52.0 ± 17.1	49.0	50.9 ± 11.6	48.5	0.829 <sup>m</sup>
Trigliserit/HDL Oranı	3.4 ± 3.3	2.3	2.6 ± 1.7	2.2	0.173 <sup>m</sup>
Ferritin (µg/L)	44.0 ± 52.4	24.3	43.6 ± 47.1	24.4	0.631 <sup>m</sup>
CRP (mg/L)	1.2 ± 3.0	0.5	2.5 ± 3.7	1.7	0.000 <sup>m</sup>



**Şekil 5:** Grupların Trigliserit, Trigliserit/HDL kolesterol ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında TSH, FT4, FT4/ TSH oranı, lenfosit, monosit, lenfosit/ monosit, HbA1c, B12 düzeyi anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Hormonal tedavi alanlarda malignite olan ve olmayan gruplar arasında HbA1c değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hormonal tedavi alanlarda malignite olan ve olmayan gruplar arasında tanıli diyabet oranı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hormonal tedavi alan ve olmayan gruplar arasında trigliserit ( $p>0.05$ ) anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

**Tablo 9:** Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

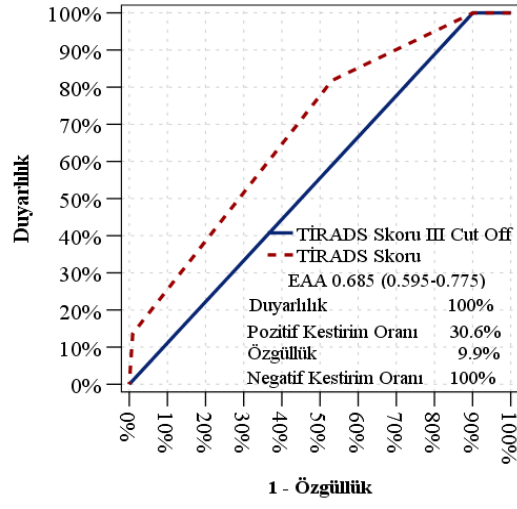
	Malignite (-) (n:111)		Malignite (+) (n:44)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
TSH (mIU/L)	2.2 ± 2.4	1.5	2.3 ± 1.6	2.0	0.127 <sup>m</sup>
FT4 (ng/dL)	0.9 ± 0.2	0.8	1.7 ± 3.1	0.9	0.448 <sup>m</sup>
FT4/TSH Oranı	4.4 ± 24.9	0.6	22.3 ± 138.5	0.4	0.374 <sup>m</sup>
Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L)	2.5 ± 0.8	2.5	2.4 ± 0.8	2.3	0.711 <sup>m</sup>
Monosit (10 <sup>9</sup> /L)	0.6 ± 0.2	0.6	0.5 ± 0.2	0.5	0.127 <sup>m</sup>
Lenfosit/Monosit	4.5 ± 1.6	4.4	4.8 ± 1.7	4.7	0.141 <sup>m</sup>
HbA1c (%)	6.0 ± 1.0	5.8	6.2 ± 1.5	5.8	0.616 <sup>m</sup>
B12 Düzeyi (ng/L)	247.2 ± 125.5	208.0	263.3 ± 131.0	256.0	0.322 <sup>m</sup>
Hormonal Tedavi	(-) 104 (+) 7	93.7% 6.3%	42 2	95.5% 4.5%	0.673 <sup>X<sup>2</sup></sup>

Malignite olan ve olmayan hastaların ayırımında TIRADS skorunun anlamlı [Eğri altı alan 0.685 (0.595-0.775)] etkinliği gözlenmiştir. Malignite olan ve olmayan hastaların ayırımında TIRADS skoru III cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.550 (0.453-0.646)] etkinliği gözlenmiştir.

TIRADS skoru III cut off değerinde malignite olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık %100, pozitif kestirim % 30.6, özgüllük % 9.9, negatif kestirim %100'dü (Tablo 10, şekil 6).

**Tablo 10:** TIRADS ve malignite ROC eğrisi

		Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
TIRADS Skoru		0.685	0.595 - 0.775	0.000
TIRADS Skoru III Cut Off		0.550	0.453 - 0.646	0.337
		Malignite (-)	Malignite (+)	%
TIRADS Skoru	I-II	11	0	Duyarlılık 100.0%
	III-IV-V	100	44	Pozitif Kestirim Oranı 30.6%
				Özgüllük 9.9%
				Negatif Kestirim Oranı 100.0%
ROC Eğrisi				



Şekil 6: TIRADS ve malignite ROC eğrisi -2

## 5. TARTIŞMA

Radyolojik bir sınıflama olan ve tiroid nodüllerinde malignite olasılığını öngörmeye kullanılan ACR-TIRADS'ın diagnostik performansı ve bunun yanında biyokimyasal ve klinik verilerin maligniteyi öngörmeye rolünü inceleyen bu çalışmada, ACR-TIRADS 3,4 ve 5'te malignite öngörüsünde duyarlılığı (sensitivitesi) %100 iken Özgüllük (spesifite) %9.9 ile çok düşük spesifite saptanmıştır.

Çalışmamızda ACR-TIRADS 1 ve 2 kategorisinde saptanan ve buna rağmen klinik ve öykü ile şüpheli bulunarak biyopsi yapılan 11 hastanın tamamında malignite saptanmamıştır.

ACR-TIRADS 3 sınıflamasında muhtemel benign nodül kabul edilen hastalarda da 49 hastanın 8'inde sitopatolojik olarak tiroid nodülü malign olarak belirlenmiştir. Bu durumda ACR-TIRADS skoru 3 cut-off değerinde malignite olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık %100 olarak belirlenirken pozitif kestirim ve özgüllük değerleri düşük saptanmıştır. Pozitif kestirim %30.6, özgüllük %9.9 olarak belirlenmiştir.

ACR-TIRADS 4'te 88 hastanın 30'unda ACR-TIRADS 5'te ise 7 hastanın 6 tanesinde malignite saptanmıştır.

Atar ve arkadaşlarının Türkiye'den tek merkez 397 hastayı dahil ettiği ve TIRADS sınıflamasının duyarlılığı değerlendirdiği çalışmasında, malignite oranı TIRADS 3'te %21.7 saptarken TIRADS 4'te %50.3 TIRADS 5'te ise %72.4 saptamışlardır. Maligniteyi öngörmeye %75 doğruluk sağlamakta olup, %80.3 duyarlılık ve %60.8 özgüllük ile TIRADS tek başına faydalı ama yeterli olmadığını ifade etmişlerdir(36). 12 çalışma ve 10437 tiroid nodülü hastanın dahil edildiği bir meta analizde TIRADS duyarlılığı %79 özgüllük %71 saptanmış olup klinik karar almada önemli bir şekilde yol gösterici ama tek başına yetersiz kabul edilmiştir(37). Üç farklı radyolojik modelleme sisteminin maligniteyi tespit etme başarısı açısından karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TIRADS sensitivite %95.24, spesifite %40.57 bulunmuştur ve tek başına TIRADS değerlendirmesiyle gereksiz biyopsi işleminin artışına neden olduğu ifade edilmiştir(38). Çalışmamızda benzer şekilde ACR-TIRADS 3'te 49 hastanın 8'i malign görülürken 41 hasta benign çıkmıştır. ACR-

TIRADS 4'te ise 88 hastanın 30 tanesi malign 58 hastadada benign sonuçlar elde edilmiştir. TIRADS ve ATA kılavuzlarının karşılaştırıldığı 1000 hastanın dahil edildiği çalışmada ise TIRADS'ın spesifitesi daha yüksek buna karşın sensitivitesi düşük bulunmuştur(39). 67 çalışma ve 76,512 tiroid nodüllü hastanın alındığı ve ultrason tabanlı risk sınıflandırma sistemlerinin tanısal performansını karşılaştıran meta-analizde TIRADS'ın %63.5 sensitivite ve %89.6 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir(40).

Çalışmamızda malignite olan grupta hastaların yaşı, malignite olmayan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. Benzer şekilde literatürde yaşla beraber tiroid nodül gelişimi ve multi nodülerite artmasına karşın, tiroid kanseri görülme sıklığı genç hastalara göre daha düşük ancak yaşlılarda tespit edilen kanserlerin histolojik özelliklerine bakıldığında klinik açıdan daha agresif olduğu gösterilmiştir(41–43). Yaş ilerledikçe neden daha fazla tiroid nodülü oluştuğu ve ancak malign olma olasılığı azaldığı sorusunun net bir cevabı yoktur. Kwong ve arkadaşlarının tiroid nodülü tanısı konulan 1018 hastadan oluşan bir kohortta, 20-60 yaş arasındaki hastalarda her ilerleyen yıl tiroid malignitesi için göreceli riskte %2,2'lik bir azalmayla ilişkilendirilmiş ve risk daha sonraki yıllarda sabit seyretmiştir. Tiroid kanseri insidansı, 20-29 yaş arasındaki hastalarda %22,9 iken,  $\geq 70$  yaşındaki hastalarda %12,6 olarak saptanmışlardır(44). Çalışmamızda tiroid malignitesi olan grupta yaş ortalaması 48.5 iken malignite saptanmayan hastalarda yaş ortalaması 53 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hiperlipidemi tiroid kanser gelişiminde risk faktörü kabul edilmiştir. Dislipideminin hangi komponentinin kanser gelişiminde rol oynadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda malignite olmayan ve olan grupta total kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserit/HDL kolesterol oranı arasında bir fark görülmezken trigliserit düzeyi kanser tanısı olmayan hastalarda daha yüksek saptanmıştır ( $148\pm 91.1$  vs  $120.5\pm 63.5$  mg/dL  $P=0.044$ ). Çin merkezli Zhao ve arkadaşlarının 2021 tiroid kanser ve 1727 benign nodüllü hastanın karşılaştırdığı çalışmasında tiroid kanserli hastalarda total kolesterol düzeyinin kanser olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(45). Aynı çalışmada çok değişkenli modelde hiperlipidemi yokluğunda tiroid nodüllerinde malignite riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bir diğer çalışmada ise malign tiroid

nodülleri olan hastaların Total kolesterol, LDL-kolesterol ve non-HDL kolesterol düzeyleri, benign nodüllü hastalara göre daha düşük bulunmuş ve sadece düşük LDL-kolesterol düzeyleri, tiroid kanseri ile bağımsız ilişkili bulunmuştur(46). Çin’de 2500 tiroid kanseri hastasının sağlıklı kontrollere göre trigliserit ve LDL-kolesterolün yüksek HDL-kolesterolün ise düşük olduğunu saptamışlardır(47). Kore’de çift yönlü (prospektif ve retrospektif) tasarım ve geniş toplumsal veri tabanı ile yaptıkları çalışmada, tiroid kanseri hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında dislipidemi varlığı ve dislipidemi gelişimi açısından fark bulamamışlardır(48). Kore’de yapılan retrospektif kohort çalışması tiroid kanseri olan ve dislipidemisi olan hastalarda ikinci bir kanser gelişimde %26.5 arttığı gösterilmiştir.

Kolesterol hücre zarının ana bileşeni olup hücre büyüme ve çoğalmasında rol oynar. Aynı zamanda tümör gelişimi, metastazı invazyonu ve metastazında rol oynadığı bir çok kanserde gösterilmiştir(49–52). Tiroid kanser gelişiminde rolü ve hangi mekanizmayla ilgili rol oynadığı konusu henüz netleşmemiştir. Trigliseritlerin temel taşı olan yağ asitleri tümörde proinflamatuvar (araşidonik asit) yada anti inflamatuvar (linolenik asit) rol oynayabildikleri gösterilmiştir(53). Tiroid kanserinde kanser hücrelerini lipit metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olarak sinyal yollarında değişiklik yaşadığı bunun kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir(54–57). Bu bozukluklarında başında çoklu doymamış yağ asitlerin sayıları ve proinflamatuvar anti inflamatuvar yağ asitlerindeki değişim olduğu gösterilmiştir(58). Tiroid bezi TSH uyarısı altında reaktif oksijen türlerinin (ROS) sürekli oluştuğu bir organdır. ROS, malignitenin agresif karakteri ve tanı anındaki evresi ile ilişkilidir(59,60). Aynı zamanda lipit peroksidasyonunda da rol oynamaktadır(61). Lipit peroksidasyonunun artışı tiroid kanseri dahil bir çok solid kanser başlangıcı ve progresyonuyla ilişkilendirilmiştir(62). Çalışmamızda saptadığımız malignite tanılı hastalarda trigliserit yüksekliğinin rastlantısal mı yoksa inflamatuvar yağ asitlerinin artışıyla mı ilgili sorunun cevabı için geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid fonksiyon bozukluğunun oldukça hassas bir belirleyicisi olan serum TSH ölçümü, tiroid bezinin büyüklüğünde artış ve buna bağlı şikayetler ile başvuran hastaların ilk değerlendirmesinde önerilen biyokimyasal testtir. Çalışmamızda kanser

tanılı hastalarda TSH ortalaması yüksek olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2.0 vs 1.5 mIU/L P=0.127)

Zao ve ark çalışmasında yüksek TSH düzeyleri ile kanser riskinin artışı güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir(63). Fighera ve ark çalışmasında tiroid nodülü olan hastalarda malignite riski, serum TSH konsantrasyonunun artmasıyla birlikte artmış ve serum TSH düzeyleri 1,64 mU/L'nin üzerinde olan hastalarda önemli bir artış gözlenmiştir (p < 0,001)(64). Boelaert ve ark 1500 hastanın tiroid nodüllerini ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirdiği çalışmasında malignite tanısı başvuru sırasında bakılan serum TSH ile paralel olarak arttığı ve serum TSH'ı 0,9 mIU/L yüksek olan hastalarda TSH'ı daha düşük olanlara göre arttığı gösterilmiştir(65). TSH'ın tiroid kanseri büyümesine trofik bir etkisi olduğu iyi belgelenmiştir ve bu etki büyük olasılıkla tümör hücrelerindeki TSH reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir(66,67). Alternatif bir açıklama ise daha düşük TSH konsantrasyonlarına sahip hastaların otonom fonksiyon geliştirmekte oldukları ve bu durumun daha düşük malignite oranları ile ilişkili olduğudur. Ayrıca TSH'ının tiroid kanserinden nüksüz sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir(68).

Çalışmamızda araştırılan serum inflamasyonun önemli göstergesi olan serum CRP düzeyi tiroid malignitesi olan grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (1.2±3.0 vs 2.5±3.7 mg/L p=0.000). Literatürde inflamasyon birçok kanserin patogenezinde ve prognozunda anlamlı bulunmuş ve tartışılmıştır.

İnflamasyon ile ilişkili olarak görülen CRP düzeyindeki artışının tiroid kanseri oluşumunda ve patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(69,70). Zang ve arkadaşları çalışmalarında İnflamasyon artışının doğrudan kanser hücrelerini etkileyebildiği, epitel-mezenkimal geçişi uyarabildiği ve kemokinlerle etkileşime girerek kanser metastazını artırdığını ifade etmişlerdir(71). Özmen ve ark CRP düzeyleri ile daha agresif tümör tipi arasında korelasyon göstermişlerdir(72). Literatürde CRP düzeyinin kanser gelişimi üzerine etkisinin olmadığını ifade eden görüşlerde bildirilmiştir. Ghoshal ve ark çalışmasında düşük albümin düzeyinin tiroid kanseri riskini arttırırken CRP ve lökosit düzeylerindeki yükselişin tiroid kanseri gelişim riskini arttırmadığı ifade etmişlerdir(73). İnflamatuar mikro çevre, DNA hasarı ve hücre dönüşümü tümörün başlamasına ve progresyonuna önemli katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu

duruma en iyi örnek Hashimoto hastalığında kanser sıklığının artmasıdır(74–76). Hashimoto hastalığında özellikle papiller karsinom sıklığında artış halen tartışmalı bir konudur.

Batool ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid kanserli hastaların %34,27'sinde Hashimoto tiroiditinin olduğunu bildirmektedir(77). Park ve ark ise Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid kanseri riskini 2.1 kat artırdığını göstermişlerdir. 2117 hastanın klinikopatolojik incelemesinde Hashimoto tiroiditi, tiroid kanseri (özellikle de 10 mm'den küçük "mikro kanser") ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık birlikte görüldüğü gösterilmiştir(75). Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan 498 hastanın incelendiği bir çalışmada ise papiller tiroid karsinomu olan olgularda Hashimoto tiroiditi prevalansı %43.8 iken, Hashimoto tiroiditi olan olgularda prevalans %41.1 olarak bulunmuştur(78). Hashimoto tanılı hastalarda gelişen kanserlerin 1 cm'den daha düşük ve multi fokal özellik göstermeside bu çalışmada dikkat çekici bir bulgudur. Hashimoto tanılı hastalarda arka planda çok sayıda tümör adacığının bulunması kanserin multi folkal gelişimin kolaylaştırılmaktadır. Yüksek TSH düzeylerinin malignite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu araştırmaya dayanarak, tiroiditte hipotiroidizme bağlı TSH artışının, foliküler epitel hücre proliferasyonunda artışa ve tiroid papiller karsinomuna yol açabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise 44 tiroid kanseri olan hastanın 5 tanesinde Hashimoto tanısı olup bu durum istatistik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu durum sınırlı hasta sayısından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, tiroid kanserli hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin kanseri öngörmede yeri ve ACR-TIRADS skorunun kanseri predikte etmede sensitivite ve spesifitesini araştırdığımız bu çalışmada ACR-TIRADS skorunun kanseri dışlamada yeterli, ama tanı koymada yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Tiroid malignitesini öngörme konusunda hikaye, klinik, laboratuvar gibi ek verilerle TIRADS skorunun kombine edilmesi gerekli olup, bu durum gereksiz biyopsi uygulamasını da azaltacaktır.

## 6. ÇALIŞMANIN TEMEL SONUÇLARI

TIRADS skorunun maligniteyi tahmin etmedeki genel performansı anlamlı bulunmuştur [AUC: 0.685 (%95 GA: 0.595-0.775)]. Duyarlılık (Sensitivite) son derece yüksek (%100) bulunmuştur. ACR-TIRADS kategorisi 3 ve üzeri (TR3, TR4, TR5) olan tüm malign nodüller tespit edilmiştir. Bu, ACR-TIRADS'ın tiroid malignitesini dışlamada çok güçlü bir araç olduğunu göstermektedir.

Özgüllük (Spesifite) ise çok düşük (%9.9) bulunmuştur. ACR-TIRADS 3 ve üzeri olup benign saptanan çok sayıda hasta vardır. Bu, ACR-TIRADS'ın tanı koymada yetersiz kaldığını ve gereksiz biyopsi oranlarını artırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada ACR-TIRADS sisteminin tiroid malignitesini dışlamada çok etkili ancak kesin tanı koymada yetersiz olduğu gösterilmiştir.

Malignite saptanan hasta grubunun yaş ortalaması, benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (ortalama 48.5 yaş vs. 53 yaş,  $p=0.042$ ).

Cinsiyet, hipertiroidi, hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi varlığı ve hormonal tedavi kullanımını açısından malign ve benign gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Genç yaş, istmus yerleşimi, solid ve hipoekoik nodül yapısı, düşük trigliserit ve yüksek CRP değerleri bu çalışma popülasyonunda malignite ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, TIRADS skorunun, hasta öyküsü, klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri gibi ek verilerle kombine bir şekilde kullanılmasının, tanısal doğruluğu artırarak gereksiz biyopsi oranlarını azaltabileceği gösterilmiştir.

## 7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. **Retrospektif tek merkezli tasarım:** Çalışma tek bir merkezden, geriye dönük olarak toplanan verilerle yapılmıştır. Merkeze özgü hasta popülasyonu ve uygulamaları sonuçları etkilemiş olabilir. Bulguların genellenebilirliği sınırlıdır.
2. **Küçük hasta sayısı ve özellikle malign grup sayısının az olması:** Çalışmaya toplam 155 hasta dahil edilmiş ve bunların sadece 44'ünde (%28.4) malignite saptanmıştır. Özellikle ACR-TIRADS 5 kategorisinde sadece 7 hasta bulunması (6'sı malign) ve ACR-TIRADS 1-2 kategorilerinde hiç malign hasta olmaması, istatistiksel analizlerin gücünü (power) zayıflatmaktadır. Subgrup analizleri ve nadir görülen özelliklerin (örneğin lobüle-irregüler sınır) karşılaştırılması bu nedenle güvenilir olmayabilir.
3. **Nodül lokalizasyon verilerinin eksikliği:** Hastaların büyük bir kısmında (%79.4) nodülün inferior/posterior gibi spesifik lokalizasyonu "tanımsız" olarak kaydedilmiştir. Bu önemli bir radyolojik parametrenin analizde yeterince değerlendirilememesine yol açmıştır.
4. **Patolojik doğrulamanın eksikliği:** Malignite tanısı sadece sitolojik (İİAB) bulgulara dayanmaktadır. İİAB sonucu malign veya şüpheli çıkan hastaların tamamına ameliyat yapıp histopatolojik tanı alıp almadığı belirtilmemiştir. Sitoloji, benign nodülleri doğrulamada güvenilir olsa da malignite tanısının kesin doğrulaması histopatoloji ile yapılır. Ayrıca İİAB ile tanınamayan bazı malign tipler (örneğin foliküler karsinom) atlanmış olabilir.
5. **Laboratuvar parametrelerinin tek seferlik ölçümü:** CRP, lipid profili, TSH gibi parametreler hasta başvurusunda tek seferde ölçülmüştür. Bu değerler zaman içinde değişkenlik gösterebilir ve tek bir ölçüm hastanın gerçek durumunu tam yansıtmayabilir.
6. **Potansiyel karıştırıcı faktörlerin kontrol edilememesi:** Çalışmada dislipidemi veya inflamasyon üzerinde etkili olabilecek diğer faktörler (örneğin diyet, fiziksel aktivite düzeyi, sigara kullanımı, diyabet kontrolünün derecesi, diğer komorbiditeler) kaydedilmemiş veya analizde düzeltilmemiştir.

Örneğin CRP yüksekliğinin tiroid kanserinden mi yoksa kontrol edilmemiş başka bir durumdan mı kaynaklandığı net değildir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Hu Y, Xu S, Zhan W. Diagnostic performance of C-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 08 Eylül 2022 [a.yer 04 Ağustos 2025];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.938961/full>
2. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 01 Şubat 1997;126(3):226-31.
3. Sorensen MJ, Gauger PG. Thyroid Physiology. İçinde: Pasiaka JL, Lee JA, editörler. *Surgical Endocrinopathies: Clinical Management and the Founding Figures* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [a.yer 04 Ağustos 2025]. s. 3-11. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13662-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13662-2_1)
4. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 15 Aralık 2017 [a.yer 04 Ağustos 2025];458:6-15. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720717300515>
5. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretio. 2000 [a.yer 04 Ağustos 2025]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550>
6. Ekholm R. Biosynthesis of Thyroid Hormones. İçinde: Jeon KW, Friedlander M, editörler. *International Review of Cytology* [Internet]. Academic Press; 1990 [a.yer 04 Ağustos 2025]. s. 243-88. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074769608616022>
7. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 04 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
8. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis - Ortiga-Carvalho - 2016 - *Comprehensive Physiology* - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 04 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.2040-4603.2016.tb00708.x>
9. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. İçinde: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, vd., editörler. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 04 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
10. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev* [Internet]. Nisan 2014 [a.yer 04 Ağustos 2025];94(2):355-82. Erişim adresi: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00030.2013>
11. Gelen V, Şengül E, Kükürt A, Gelen V, Şengül E, Kükürt A. Thyroid Hormones (T3 and T4) and Their Effects on the Cardiovascular System. İçinde: *Hyperthyroidism - Recent Updates* [Internet]. IntechOpen; 2023 [a.yer 04 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/85639>
12. Tesfaye E, Getnet M, Anmut Bitew D, Adugna DG, Maru L. Brain functional connectivity in hyperthyroid patients: systematic review. *Front Neurosci* [Internet]. 24 Nisan 2024 [a.yer 04 Ağustos 2025];18. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1383355/full>
13. Roman SA, Sosa JA, Solórzano CC, editörler. *Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [a.yer 04 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43618-0>

14. Gharib H, editör. Thyroid Nodules [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [a.yer 04 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-59474-3>
15. Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C, Mazzella M, Castaldo F, vd. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *Int J Surg Lond Engl*. Mayıs 2017;41 Suppl 1:S2-6.
16. Forma A, Kłodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, vd. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. Ocak 2025 [a.yer 05 Ağustos 2025];26(11):5173. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/11/5173>
17. Bogović Crnčić T, Ilić Tomaš M, Girotto N, Grbac Ivanković S. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clin Croat* [Internet]. Haziran 2020 [a.yer 05 Ağustos 2025];59(Suppl 1):66-72. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212601/>
18. Surgical Management of Thyroid and Parathyroid Diseases | SpringerLink [Internet]. [a.yer 05 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-97-3774-1>
19. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary Management of Thyroid Nodules. *Annu Rev Med*. 27 Ocak 2022;73:517-28.
20. Ishaq HM, Mohammad IS, Hussain R, Parveen R, Shirazi JH, Fan Y, vd. Gut-Thyroid axis: How gut microbial dysbiosis associated with euthyroid thyroid cancer. *J Cancer* [Internet]. 28 Mart 2022 [a.yer 05 Ağustos 2025];13(6):2014-28. Erişim adresi: <https://www.jcancer.org/v13p2014.htm>
21. Maleki Z, Hassanzadeh J, Ghaem H. Relationship of modifiable risk factors with the incidence of thyroid cancer: a worldwide study. *BMC Res Notes* [Internet]. 17 Ocak 2025 [a.yer 05 Ağustos 2025];18(1):22. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/s13104-024-07058-2>
22. Manoj S, Prasad V. Sonological Evaluation of Malignant Nodules of Thyroid - A Study of 173 Cases. *Int J Contemp Med Surg Radiol*. 01 Aralık 2019;4.
23. Hoang JK, Branstetter BF, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging* [Internet]. 26 Mart 2013 [a.yer 05 Ağustos 2025];13(1):128-39. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613791/>
24. Rosário PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Contribution of scintigraphy and ultrasonography to the prediction of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. Şubat 2010 [a.yer 05 Ağustos 2025];54:56-9. Erişim adresi: <https://www.scielo.br/j/abem/a/fjtzR4tqynHYVt44PhjsDmb/?lang=en>
25. Gyawali M, Sharma P. Study of Role of Ultrasonography in Evaluation of Thyroid Nodules. *Nepal J Radiol* [Internet]. 10 Temmuz 2019 [a.yer 05 Ağustos 2025];9(1):2-6. Erişim adresi: <https://www.nepjol.info/index.php/NJR/article/view/24780>
26. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics* [Internet]. Mayıs 2007 [a.yer 05 Ağustos 2025];27(3):847-60. Erişim adresi: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.273065038>
27. Floridi C, Cellina M, Buccimazza G, Arrichiello A, Sacrini A, Arrigoni F, vd. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. *Gland Surg* [Internet]. Eylül 2019 [a.yer 05 Ağustos 2025];8(Suppl 3):S233-S23S244. Erişim adresi: <https://gs.amegroups.org/article/view/27697>
28. Tuli G, Munarin J, Scollo M, Quaglino F, De Sanctis L. Evaluation of the efficacy of EU-TIRADS and ACR-TIRADS in risk stratification of pediatric patients with thyroid nodules. *Front*

- Endocrinol [Internet]. 22 Kasım 2022 [a.yer 05 Ağustos 2025];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1041464/full>
29. Borges AP, Antunes C, Caseiro-Alves F, Donato P. Analysis of 665 thyroid nodules using both EU-TIRADS and ACR TI-RADS classification systems. *Thyroid Res* [Internet]. 08 Mayıs 2023 [a.yer 05 Ağustos 2025];16(1):12. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/s13044-023-00155-7>
30. Liang F, Li X, Ji Q, He D, Yang M, Xu Z. Revised Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): imitating the American College of Radiology TIRADS, a single-center retrospective study. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 01 Haziran 2023 [a.yer 05 Ağustos 2025];13(6):3862872-3872. Erişim adresi: <https://qims.amegroups.org/article/view/113801>
31. Russ G, Trimboli P, Buffet C. The New Era of TIRADSs to Stratify the Risk of Malignancy of Thyroid Nodules: Strengths, Weaknesses and Pitfalls. *Cancers* [Internet]. Ocak 2021 [a.yer 05 Ağustos 2025];13(17):4316. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/17/4316>
32. Chung R, Rosenkrantz AB, Bennett GL, Dane B, Jacobs JE, Slywotzky C, vd. Interreader Concordance of the TI-RADS: Impact of Radiologist Experience. *Am J Roentgenol* [Internet]. Mayıs 2020 [a.yer 05 Ağustos 2025];214(5):1152-7. Erişim adresi: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.19.21913>
33. Persichetti A, Di Stasio E, Coccaro C, Graziano F, Bianchini A, Di Donna V, vd. Inter- and Intraobserver Agreement in the Assessment of Thyroid Nodule Ultrasound Features and Classification Systems: A Blinded Multicenter Study. *Thyroid®* [Internet]. Şubat 2020 [a.yer 05 Ağustos 2025];30(2):237-42. Erişim adresi: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2019.0360>
34. Sukumaran R, Kattoor J, Pillai KR, Ramadas PT, Nayak N, Somanathan T, vd. Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Lesions and its Correlation with Histopathology in a Series of 248 Patients. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 01 Eylül 2014 [a.yer 05 Ağustos 2025];5(3):237-41. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s13193-014-0348-x>
35. Dhyani M, Faquin W, Lubitz CC, Daniels GH, Samir AE. How to Interpret Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy Reports: A Guide for the Busy Radiologist in the Era of the Bethesda Classification System. *Am J Roentgenol* [Internet]. Aralık 2013 [a.yer 05 Ağustos 2025];201(6):1335-9. Erişim adresi: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.13.10537>
36. Atar C, Dalcı K, Aktar Y, Totik N, Topal U, Eray İC, vd. Correlation of TIRADS scoring in thyroid nodules with preoperative fine needle aspiration biopsy and postoperative specimen pathology. *Head Neck*. Nisan 2024;46(4):849-56.
37. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck*. Şubat 2016;38(2):309-15.
38. Watkins L, O'Neill G, Young D, McArthur C. Comparison of British Thyroid Association, American College of Radiology TIRADS and Artificial Intelligence TIRADS with histological correlation: diagnostic performance for predicting thyroid malignancy and unnecessary fine needle aspiration rate. *Br J Radiol*. 01 Temmuz 2021;94(1123):20201444.
39. Wu XL, Du JR, Wang H, Jin CX, Sui GQ, Yang DY, vd. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines. *Endocrine*. Temmuz 2019;65(1):121-31.
40. Kim JS, Kim BG, Stybayeva G, Hwang SH. Diagnostic Performance of Various Ultrasound Risk Stratification Systems for Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. *Cancers*. 09 Ocak 2023;15(2):424.

41. Wang Z, Vyas CM, Van Benschoten O, Nehs MA, Moore FD, Marqusee E, vd. Quantitative Analysis of the Benefits and Risk of Thyroid Nodule Evaluation in Patients  $\geq 70$  Years Old. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Nisan 2018;28(4):465-71.
42. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, vd. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Kasım 2009;19(11):1167-214.
43. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol.* Eylül 1987;14(3):315-32.
44. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, vd. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2015;100(12):4434-40.
45. Zhao J, Tian Y, Yao J, Gu H, Zhang R, Wang H, vd. Hypercholesterolemia Is an Associated Factor for Risk of Differentiated Thyroid Cancer in Chinese Population. *Front Oncol [Internet].* 28 Ocak 2021 [a.yer 25 Ağustos 2025];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.508126/full>
46. Montejo-Marcos B, López-Plasencia Y, Marrero-Arencibia D, Rodríguez-Pérez CA, Boronat M. Serum cholesterol levels are inversely associated with the risk of malignancy in subjects with Bethesda category IV thyroid nodules. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2024;71(6):246-52.
47. Li LJ, Zeng Y, Huang DM, Zhang JM, Zhang H, Ruan XH, vd. [Correlation between dyslipidemia and the risk of papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 27 Aralık 2022;102(48):3862-7.
48. Song Y, Lee HS, Park G, Kang SW, Lee JW. Dyslipidemia Risk in Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Endocrinol.* 2022;13:893461.
49. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, vd. Low Serum LDL Cholesterol Levels and the Risk of Fever, Sepsis, and Malignancy. *Ann Clin Lab Sci [Internet].* 21 Eylül 2007 [a.yer 26 Ağustos 2025];37(4):343-8. Erişim adresi: <http://www.annclinlabsci.org/content/37/4/343>
50. Wuermli L, Joerger M, Henz S, Schmid HP, Riesen WF, Thomas G, vd. Hypertriglyceridemia as a possible risk factor for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005;8(4):316-20.
51. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, vd. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* Nisan 2008;97(4):227-33.
52. Rodrigues Dos Santos C, Fonseca I, Dias S, Mendes de Almeida JC. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. *BMC Cancer.* 26 Şubat 2014;14:132.
53. Biswas P, Datta C, Rathi P, Bhattacharjee A. Fatty acids and their lipid mediators in the induction of cellular apoptosis in cancer cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* Haziran 2022;160:106637.
54. Guo S, Wang Y, Zhou D, Li Z. Significantly increased monounsaturated lipids relative to polyunsaturated lipids in six types of cancer microenvironment are observed by mass spectrometry imaging. *Sci Rep [Internet].* 05 Ağustos 2014 [a.yer 26 Ağustos 2025];4(1):5959. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/srep05959>
55. Jajin MG, Abooshahab R, Hooshmand K, Moradi A, Siadat SD, Mirzazadeh R, vd. Gas chromatography-mass spectrometry-based untargeted metabolomics reveals metabolic perturbations in medullary thyroid carcinoma. *Sci Rep.* 19 Mayıs 2022;12(1):8397.

56. Lu J, Zhang Y, Sun M, Ding C, Zhang L, Kong Y, vd. Multi-Omics Analysis of Fatty Acid Metabolism in Thyroid Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:737127.
57. Kim KM, Jung BH, Lho DS, Chung WY, Paeng KJ, Chung BC. Alteration of urinary profiles of endogenous steroids and polyunsaturated fatty acids in thyroid cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 30 Aralık 2003 [a.yer 26 Ağustos 2025];202(2):173-9. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383503005433>
58. Farrokhi Yekta R, Rezaie Tavirani M, Arefi Oskouie A, Mohajeri-Tehrani MR, Soroush AR. The metabolomics and lipidomics window into thyroid cancer research. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* Kasım 2017;22(7):595-603.
59. Akinci M, Kosova F, Cetin B, Sepici A, Altan N, Aslan S, vd. Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta Cir Bras.* 2008;23(6):551-4.
60. Yi JW, Park JY, Sung JY, Kwak SH, Yu J, Chang JH, vd. Genomic evidence of reactive oxygen species elevation in papillary thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J.* 2015;62(10):857-77.
61. Stanley JA, Neelamohan R, Suthagar E, Vengatesh G, Jayakumar J, Chandrasekaran M, vd. Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours. *Hum Exp Toxicol.* Haziran 2016;35(6):585-97.
62. Muzza M, Pogliaghi G, Colombo C, Carbone E, Cirello V, Palazzo S, vd. Oxidative Stress Correlates with More Aggressive Features in Thyroid Cancer. *Cancers.* 28 Kasım 2022;14(23):5857.
63. Zhao J, Tian Y, Yao J, Gu H, Zhang R, Wang H, vd. Hypercholesterolemia Is an Associated Factor for Risk of Differentiated Thyroid Cancer in Chinese Population. *Front Oncol.* 2020;10:508126.
64. Figuera TM, Perez CLS, Faris N, Scarabotto PC, da Silva TT, Cavalcanti TCS, vd. TSH levels are associated with increased risk of thyroid carcinoma in patients with nodular disease. *Endokrynol Pol.* 2015;66(6):480-5.
65. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2006;91(11):4295-301.
66. Ichikawa Y, Saito E, Abe Y, Homma M, Muraki T. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 1976;42(2):395-8.
67. CARAYON P, THOMAS-MORVAN C, CASTANAS E, TUBIANA M. Human Thyroid Cancer: Membrane Thyrotropin Binding and Adenylate Cyclase Activity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ekim 1980 [a.yer 26 Ağustos 2025];51(4):915-20. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1210/jcem-51-4-915>
68. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 1996;81(12):4318-23.
69. Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, vd. Association of the Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological Characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Seoul Korea.* Aralık 2015;30(4):494-501.

70. Martin S, Mustata T, Enache O, Ion O, Chifulescu A, Sirbu A, vd. Platelet Activation and Inflammation in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Diagn Basel Switz*. 22 Ekim 2021;11(11):1959.
71. Zhang X, Li S, Wang J, Liu F, Zhao Y. Relationship Between Serum Inflammatory Factor Levels and Differentiated Thyroid Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:1533033821990055.
72. Ozmen S, Timur O, Calik I, Altinkaynak K, Simsek E, Gozcu H, vd. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul*. 01 Temmuz 2017;51(3):131-6.
73. Ghoshal A, Garmo H, Arthur R, Carroll P, Holmberg L, Hammar N, vd. Thyroid cancer risk in the Swedish AMORIS study: the role of inflammatory biomarkers in serum. *Oncotarget*. 02 Ocak 2018;9(1):774-82.
74. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, vd. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. Ekim 2017;37(5):393-400.
75. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):729-35.
76. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, Mokánszki A, Györy F, Nagy E, vd. Thyroid Carcinoma Coexisting with Hashimoto's Thyreoiditis: Clinicopathological and Molecular Characteristics Clue up Pathogenesis. *Pathol Oncol Res POR*. Temmuz 2019;25(3):1191-7.
77. Batool S, Das B, Arif M, Islam N. Frequency of hashimoto thyroiditis in papillary thyroid cancer patients and its impact on their Outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. 2022;34(2):251-5.
78. Cinar I, Sengul I. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma revisited in thyroidology, an experience from an endemic region: fad or future? *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2024;70(4):e20231380.