



**T.C.  
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD NODÜLÜ OLAN HASTALARDA  
İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER İLE NODÜL  
KARAKTERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Kübra Efsun ŞENLER  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Selvihan BEYSEL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AFYONKARAHİSAR 2025**



T.C.  
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TİROİD NODÜLÜ OLAN HASTALARDA İNFLAMATUVAR  
BELİRTEÇLER İLE NODÜL KARAKTERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
Arş. Gör. Dr. Kübra Efsun ŞENLER

**Danışman**  
Doç. Dr. Selvihan BEYSEL

**AFYONKARAHİSAR 2025**

# KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Başlığı** : Tiroid Nodülü Olan Hastalarda İnflamatuvar Belirteçler ile Nodül Karakteri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

**Tezi Hazırlayan** : Arş. Gör. Dr. Kübra Efsun ŞENLER

**Tez Savunma Tarihi**: 24.01.2025

**Tez Kabul Tarihi** : 24.01.2025

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Selvihan BEYSEL

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan  
Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Doç. Dr. Selvihan BEYSEL  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan COŞAR  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY  
DEKAN  
Prof. Dr. Necip BECİT

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda bilgi ve tecrübelerini aktaran tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Selvihan Beysel'e, İç Hastalıkları asistanlık süreci boyunca insani ve ahlaki değerleri ile tüm asistanlarına örnek olan Sayın Prof. Dr. Meltem Baykara' ya,

Tez çalıőmamda yardımlarından dolayı Radyoloji Klinięi Anabilim Dalı üyesi Sayın Prof. Dr. Aylin Yücel 'e,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra Efsun Şenler  
Afyonkarahisar, Ocak 2025

# TİROİD NODÜLÜ OLAN HASTALARDA İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER İLE NODÜL KARAKTERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırma Görevlisi Kübra Efsun Şenler

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi  
Ocak 2025

Danışman: Doç. Dr. Selvihan Beysel

## ÖZET

**Amaç:** Tiroid nodülleri, tiroid bezinde oluşan ve toplumda oldukça sık görülen endokrin sistem patolojisidir. Çalışmamızda inflamatuvar biyobelirteçler ile tiroid nodülü varlığını öngörme ve American College of Radiology (ACR) Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) tarafından geliştirilen tiroid nodül karakterizasyon risk skorlama sistemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamızda, 01.06.2018- 05.06.2024 tarihleri arasında T.C. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniklerine başvuran hastaların demografik verileri, epikriz notları, doktor notları, komorbid hastalıkları, laboratuvar sonuçları ve ultrasonografi bulguları retrospektif tarandı. Toplamda 411 olgu çalışmaya eklendi. Olgular tiroid nodülü olan (n=290) hasta grubu ve tiroid nodülü olmayan sağlıklı (n=121) kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Tiroid nodülü olan grup ve kontrol grubu arasında C-reaktif protein (CRP), Platelet/Lenfosit Oranı (PLO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Lenfosit/Monosit Oranı (LMO), Platelet/Albümin Oranı (PAO), CRP/Albümin Oranı (CAO), Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII) ve Pan İmmün İnflamasyon Değeri (PID) karşılaştırıldı. Tiroid nodülü olan grupta ACR-TIRADS risk skorlama sistemi dikkate alınarak alt gruplar belirlendi ve nodül karakterizasyon özellikleri ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmamızda ACR-TIRADS skorlamasında TR1 ve TR2 grubu tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ihtiyacı gözlenmeyen düşük risk grubu ve TR3+TR4 ve TR5 grubu tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ihtiyacı gözlenen yüksek riskli grup olarak kabul edildi. TİİAB ihtiyacı olan ve olmayan grubun inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 327 kadın ve 84 erkek olmak üzere toplam 411 olgu ve 554 tiroid nodülü olan hasta dahil edildi. Olgular 19-65 yaş aralığında dağılım gösterdi ve hasta grubunda yaş ortalaması  $43,02 \pm 11,75$  yıl, kontrol grubunda  $33,46 \pm 9,69$  yıl olarak belirlendi. Tiroid nodülü olan hastalarda, CRP ve CRP/Albümin Oranı (CAO) anlamlı yüksek gözlemlendi ( $p = 0,005$  ve  $p = 0,011$ , sırasıyla). ACR-TIRADS' a göre gruplar düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Tiroid nodülünde içyapı, ekojenite, şekil, ekojen odak özellikleri ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Kenar düzensizliği yüksek olan grupta, kenar düzensizliği düşük gruba göre, NLO, SII ve PID istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ , sırasıyla). Artmış kenar düzensizliği ile NLO ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,001$ ), SII ( $r = 0,213$ ,

p=0,001), PIV (r=2,61, p=0,011) arasında pozitif korelasyon izlendi. İİAB önerilen grupta ( $\geq 3$  puan), İİAB önerilmeyen gruba göre ( $< 3$  puan) LMO istatistiksel açıdan anlamlı yüksek gözlemlendi (p=0,026). Nodülde en ölçümü  $\geq 10$  mm grupta, 10mm altı nodüle göre, LMO ve PAO (p=0,04 ve p=0,002, sırasıyla) anlamlı yüksekti. Nodülde boy ölçümü  $\geq 10$  mm ve üzeri, 10 mm altı nodüle göre, PAO istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p=0,002).

**Sonuç:** Çalışmamızda, tiroid nodülü varlığı ile CRP ve CAO arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ACR-TIRADS skorlamasına göre artmış kenar düzensizliğine sahip tiroid nodüllerinde, inflamatuvar parametrelerde artış gözlemlendi. Tiroid nodüllerinde malignite risk puanı arttıkça, nodüldeki inflamatuvar belirteçlerde de artış olmaktadır. Bu bulgular, CRP, CAO, NLO, SII, PID, LMO, PAO gibi bazı inflamatuvar biyobelirteçler ile tiroid nodüllerinin varlığı ve özellikleri arasında anlamlı ilişkiler olduğunu göstererek; bunların malignite riskini değerlendirmedeki potansiyel rolünün olabileceğini vurgulamaktadır. Sonografik olarak tespit edilen tiroid nodüllerinin karakterizasyonu ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin genelleştirilebilmesi için kapsamlı çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CRP, Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, Pan İmmün İnflamasyon Değeri, Tiroid ultrasonografisi

# ASSESSMENT OF THE ASSOCIATION BETWEEN INFLAMMATORY MARKERS AND NODULE CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH THYROID NODULES

Research Assistant Kübra Efsun Şenler

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine  
Department of Internal Medicine Specialization Thesis in Medicine  
January 2025

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Selvihan Beysel

## ABSTRACT

**Objective:** Thyroid nodules are a common endocrine system pathology arising within the thyroid gland. This study aimed to evaluate the relationship between inflammatory biomarkers and the risk scoring system developed by the American College of Radiology (ACR) Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for thyroid nodule characterization.

**Materials and Methods:** This retrospective study reviewed the demographic data, medical records, comorbid conditions, laboratory results, and ultrasound findings of patients who visited the Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism outpatient clinics at Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine between June 1, 2018, and June 5, 2024. A total of 411 individuals were included in the study. They were divided into two groups: patients with thyroid nodules group (n=290) and patients without thyroid nodules as control group (n=121). Patients with thyroid nodules and control group were compared for levels of C-reactive protein (CRP), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR), Platelet/Albumin Ratio (PAR), CRP/Albumin Ratio (CAR), Systemic Inflammatory Index (SII) and Pan-Immune Inflammation Value (PIV). Subgroups within the thyroid nodules group were defined based on the ACR-TIRADS risk scoring system, and the relationship between nodule characteristics and inflammatory biomarkers was analyzed. In our study, the ACR-TIRADS scoring system classified the TR1 and TR2 groups as the low-risk category, in which thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB) was not required, and the TR3, TR4, and TR5 groups as the high-risk category, where FNAB was deemed necessary. The relationship between inflammatory parameters and the groups requiring or not requiring FNAB was analyzed.

**Results:** A total of 411 cases, 327 females and 84 males, with 554 patients with thyroid nodules were included. The mean age was  $43.02 \pm 11.75$  years in the patients with thyroid nodules group and  $33.46 \pm 9.69$  years in the control group without thyroid nodules (19-65 years range). Significantly higher CRP and CAR levels were in the thyroid nodules group, compared to the control group ( $p = 0.005$  and  $p = 0.011$ , respectively). In the ACR-TIRADS classification, thyroid nodules were categorized into low-risk and high-risk groups. There was no significant difference between the internal structure, echogenicity, shape, echogenic focus characteristics and inflammatory parameters in the thyroid nodule ( $p > 0.05$ ). NLR, SII and PID were statistically higher in the group with higher margin irregularity, compared to the group with lower margin irregularity ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.004$ , respectively). Higher

margin irregularity positively correlated with NLR ( $r=0.25$ ,  $p=0.001$ ), SII ( $r=0.213$ ,  $p=0.001$ ), and PIV ( $r=2.61$ ,  $p=0.011$ ) levels. LMO level was significantly higher in the group where FNAB was recommended ( $\geq 3$  points), compared to the group where FNAB was not recommended ( $< 3$  points) ( $p=0.026$ ). LMO and PAO ( $p=0.04$  and  $p=0.002$ , respectively) were significantly higher in the nodule with a width of  $\geq 10$  mm and above, compared to the nodule width below 10 mm group. PAO was significantly higher in the nodule with a length of  $\geq 10$  mm and above, compared to a nodule below 10 mm group ( $p=0.002$ ).

**Conclusion:** In our study, a significant relationship was found between the presence of thyroid nodule and CRP and CAO. According to ACR-TIRADS scoring, an increase in inflammatory parameters was observed in thyroid nodules with increased margin irregularity. As the malignancy risk score increases in thyroid nodules, the inflammatory markers in the nodule also increase. These findings show that there are significant relationships between some inflammatory biomarkers such as CRP, CAO, NLO, SII, PID, LMO, PAO and the presence and characteristics of thyroid nodules; emphasizes their potential role in assessing the risk of malignancy. Comprehensive studies need to be carried out to generalize the relationship between the characterization of sonographically detected thyroid nodules and inflammatory markers.

**Keywords:** CRP, Systemic Immune Inflammatory Index, Pan Immune Inflammation Value, Thyroid Ultrasonography

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD BEZİ.....	3
2.1.1. Tiroid Bezi Tarihçesi .....	3
2.1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi .....	5
2.1.3. Tiroid Bezi Anatomisi.....	8
2.1.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	10
2.2. TİROİD NODÜLÜ.....	13
2.2.1. Tiroid Nodülü Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	13
2.2.2. Tiroid Nodüllerinin Etiyopatogenezi .....	15
2.2.3. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi .....	17
2.2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene.....	17
2.2.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi .....	18
2.2.3.3. Radyolojik Görüntüleme.....	19
2.2.3.4. Tiroid Ultrasonografisi.....	20
2.3. TİROİD NODÜLLERİNİN KARAKTERİZASYONU .....	21
2.3.1. Nodül Sayısı .....	21
2.3.2. İç Yapı.....	22
2.3.3. Ekojenite .....	23
2.3.4. Şekil .....	24
2.3.5. Sınır .....	24
2.3.6. Vaskülarite .....	25
2.3.7. Kalsifikasyon .....	25

2.3.7.1. Mikrokalsifikasyonlar .....	26
2.3.7.2. Makrokalsifikasyonlar .....	26
2.3.7.3. Periferik Rim Kalsifikasyonları (Yumurta Kabuğu).....	26
2.3.8. Kapsül Dışı Yayılım ve Servikal Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi ....	26
2.4. MALİGNİTE RİSK SINIFLAMASI OLARAK TIRADS .....	27
2.5. KRONİK İNFLAMASYON .....	28
2.5.1. İnflamatuvar Belirteçler.....	29
2.5.1.1. CRP .....	29
2.5.1.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) .....	30
2.5.1.3. Lenfosit/Monosit Oranı (LMO) .....	31
2.5.1.4. Platelet/Lenfosit Oranı (PLO).....	31
2.5.1.5. CRP /Albümin Oranı (CAO).....	32
2.5.1.6. Platelet/ Albümin Oranı (PAO).....	32
2.5.1.7. Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII).....	32
2.5.1.8. Pan İmmun İnflamasyon Değeri (PID).....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	34
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TİPİ.....	34
3.3. HASTA SEÇİMİ.....	34
3.4. MATERYAL VE METOD.....	35
3.4.1. Laboratuvar Analiz .....	35
3.4.2. Görüntüleme .....	36
3.4.3. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA .....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	64
7. KAYNAKÇA .....	66

## KISALTMALAR

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists (Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği)
ACR	: American College of Radiology (Amerikan Radyoloji Koleji)
ACR TI-RADS	: American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMORIS	: Apolipoprotein-related MOrtality RISk study (Apolipoproteinle ilişkili Mortalite Riski)
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
anti- TNF $\alpha$	: anti Tümör Nekroz Faktör $\alpha$
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association)
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: British Thyroid Association (İngiliz Tiroid Derneği)
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CAO	: CRP/Albümin Oranı
CD	: Color Doppler (Renkli Doppler Ultrasonografi)
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
D1	: Tip 1 deiyodinaz
D2	: Tip 2 deiyodinaz
D3	: Tip 3 deiyodinaz
DAMP	: Damage Associated Molecular Patterns (Hasarla İlişkili Moleküler Model)
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DICER1	: Genetik mutasyonlarla ilişkili bir tümör baskılayıcı gen
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
eGFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı

EU TI-RADS	: European Thyroid Imaging Reporting and Data System (Avrupa Tiroid Görüntüleme Sistemi)
ETE	:Ekstratiroidal yayılım
FDG	: Fluorodeoxyglucose
FLUS	: Belirsiz Foliküler Lezyon
GPS	: Glasgow Prognositik Skoru
Gsp	: Gs protein geni mutasyonu
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
IL-1	: Interlökin-1
IL-6	: Interlökin-6
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
K –TIRADS	: Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (Kore Tiroid Görüntüleme Sistemi)
LMO	: Lenfosit/Monosit Oranı
MDSC	: Myeloid-Derived Suppressor Cells (Miyeloid kökenli baskılayıcı hücre)
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MHz	: Megahertz
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi)
NK	: Naturel Killer (Doğal öldürücü)
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Patterns (Patojenle İlişkili Moleküler Model)
PAO	: Platelet/Albümin Oranı
PD	: Power Doppler (Güç Doppler)
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği (Platelet Distribution Width)

PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PID	: Pan İmmün İnflamasyon Değeri
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
PTH	: Paratiroid Hormon
RLN	: Rekürren Laringeal Sinir
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı işletim karakteristiği eğrisi)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
SRU	: Society of Radiologists in Ultrasound (Ultrasonografi Radyologları Derneği)
TI-RADS	: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemleri
T1	: Torakal Vertebra 1
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroid Bağlayıcı Globulin
TGC	: Tiroglossal kist
TGD	: Tiroglossal Duktus
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TSHR	: Tiroid uyarıcı hormon reseptörü
US	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
VPF	: Vascular Permeability Factor (Vasküler Geçirgenlik Faktörü)
WBC	: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 1.</b>	Her iki grupta cinsiyet dağılımı.....	40
<b>Tablo 2.</b>	Her iki grupta yaş dağılımı.....	41
<b>Tablo 3.</b>	İki grubun yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 4.</b>	Kadın ve erkeklerin yaşa göre tiroid nodülü sayılarının karşılaştırılması	41
<b>Tablo 5.</b>	Çalışmaya dahil edilen dominant nodüllerin cinsiyet ve ACR-TIRADS skorlamasına göre karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 6.</b>	Tiroid toplam nodül skoru ve cinsiyet değişkeninin karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 7.</b>	Tiroid nodül skoru ve yaş değişkeninin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 8.</b>	İki grubun kronik hastalık dağılımı.....	44
<b>Tablo 9.</b>	Her iki grupta laboratuvar belirteçlerinin dağılımı .....	45
<b>Tablo 10.</b>	Her iki grupta inflamatuvar belirteçlerin dağılımı ve ortalamaları .....	46
<b>Tablo 11.</b>	Çalışmaya alınan dominant tiroid nodüllerinin genel özellikleri.....	47
<b>Tablo 12.</b>	Tiroid Nodülü En Uzunluğu ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 13.</b>	Tiroid Nodülü Boy Uzunluğu ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 14.</b>	ACR-TIRADS İİAB Önerilen ve Önerilmeyen Grupların İnflamatuvar Belirteçler ile Karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 15.</b>	ACR-TIRADS İç Yapı ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi .....	51
<b>Tablo 16.</b>	ACR-TIRADS Ekojenite ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi .....	52
<b>Tablo 17.</b>	ACR-TIRADS Şekil ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi.....	53
<b>Tablo 18.</b>	ACR-TIRADS Kenar Özelliği ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi .....	54
<b>Tablo 19.</b>	ACR-TIRADS Ekojen Odak ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi.....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

<b>Şekil 1.</b> The Creator separates Light from Darkness adlı Michelangelo'nun eseri (— 1512) Sistine Şapeli, Vatikan Şehri, Roma .....	4
<b>Şekil 2.</b> Leonardo da Vinci: tiroid bezinin ilk çizimleri, 1508–1510 .....	4
<b>Şekil 3.</b> Tiroid primordiyum migrasyonu.....	6
<b>Şekil 4.</b> Ektopik tiroid dokusunun olası yerleşim bölgeleri .....	7
<b>Şekil 5.</b> Tiroid bezi anatomisi .....	9
<b>Şekil 6.</b> ACR-TIRADS Skorlama Sistemi .....	28
<b>Şekil 7.</b> Kenar düzensizliği ile NLO, SII ve PID Korelasyonu.....	55

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri, tiroid bezinde yer kaplayıcı, normal tiroid dokusundan yoğunluk olarak farklı olan, palpasyon ve radyolojik görüntülemeler ile ayırt edilebilen lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Genellikle asemptomatik olan tiroid nodüllerinin radyolojik görüntülemelerin yaygınlaşmasıyla birlikte tesadüfi tespit edilme oranı artmıştır ve klinisyenlerin pratikte sık karşılaştığı sorunlardan biri haline gelmiştir. Yüksek frekanslı ultrason cihazlarının kullanıldığı çalışmalarda nodüler guatr prevalansı %17 ve tiroid nodülü prevalansı %67 olarak gözlenmiştir. Tiroid nodülleri ileri yaşta, kadın cinsiyette, iyot alımı eksikliğinde, baş boyun bölgesine radyasyon maruziyetinde, otoimmün hastalıklarda daha sık görülmektedir (1, 2).

Tiroid nodülü saptandığında en sık karşılaşılan problemlerden birisi benign ve malign nodüllerin ayrımının yapılmasıdır. Tespit edilen nodüllerin %10 unda malignite ihtiva eden bulgular gözlenmektedir. Şüpheli veya malign karakterli bir nodül saptandığında ince iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB) uygulanması gerekmektedir. İİAB, maliyeti düşük, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir tanı yöntemidir ancak yapılan çalışmalar %2 ile %25 oranında değişen non diagnostik sonuçlar verdiği ve %2 ile %30 oranında önemi belirsiz atipi veya belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS) patoloji sonuçları elde edildiğini göstermektedir. Bu nedenle malignite riski ihtiva eden lezyonları daha doğru bir şekilde belirlemek ve gereksiz İİAB uygulamasından kaçınmak amacıyla radyolojik skorlama sınıflamaları geliştirilmiştir. Thyroid Imaging Reporting and Data System of the American College of Radiology (ACR-TIRADS), benzer şekilde European Thyroid Association TIRADS (EU-TIRADS) ve Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TIRADS) en yaygın olarak kullanılan skorlama sistemlerinin başında gelmektedir. Bu skorlama sistemlerinin etkinliklerini ve birbirilerine üstünlüklerini değerlendiren pek çok çalışma mevcuttur (3-5).

İnflamasyon, invaziv patojenler veya hasar görmüş hücreler gibi endojen sinyallerin tetiklenmesiyle ortaya çıkan bir süreçtir ve organizmanın savunma mekanizması görevini üstlenmektedir. İnflamasyon yanıtı, doku hasarına yol açan etmenlerin ortadan kaldırılması, nekrotik hücrelerin uzaklaştırılması ve doku homeostazın sağlanması ile sonlanır. İnflamasyonu tanımlamak, kompleks, dinamik, immünolojik ve fizyolojik olayları içermesi sebebiyle güçtür. İnflamasyon, kendini sınırlayan bir süreçtir ancak inflamatuvar yanıtı indükleyen uyarıların anormal

kalıcılığı veya onu sona erdiren mekanizmaların başarısızlığı, kronik enflamasyonla sonuçlanır. Kronik inflamasyonun şiddeti ve etkileri, doku hasarının sebebine, vücudun hasarı onarma ve ortadan kaldırma kapasitesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Uzun süreli sistemik kronik inflamasyon, immün sistem fonksiyonlarını etkileyerek enfeksiyonlara ve tümörlere karşı duyarlılık artışına ve aşılara karşı yanıtın zayıflamasına yol açabilmektedir. İnflamasyon kaynaklı hasarlar arasında metabolik sendrom riskinde artış, tip 2 diyabet, non alkolik steatohepatit (NASH), kardiyovasküler hadiseler, kronik böbrek hastalığı, çeşitli kanser türleri, obezite, duygu durum bozuklukları, Alzheimer, otoimmün hastalıklar, osteoporoz yer almaktadır. Kronik inflamasyonun çevresel ve genetik faktörlerle sinerjistik etkileşimde bulunarak bahsi geçen hastalıkların alt yapısını hazırladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6-11).

Günümüzde inflamatuvar biyobelirteçler, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve tüm sağlık basamaklarındaki hekimlerin ulaşabilmesi nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, iskemik inme, enfeksiyöz hastalıklar ve kanser türlerinde hastalık aktivitesini değerlendirme ve prognozu ön görme amacıyla kullanılmaktadır. C reaktif protein (CRP), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Lenfosit/Monosit Oranı (LMO), Platelet/ Lenfosit Oranı (PLO), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), Pan immün inflamasyon değeri (PID) pek çok çalışmada kullanılmıştır. Platelet/albumin oranı (PAO), yine nütrisyon durumu ve hastalıklarda prognozu belirlemede kullanılmıştır. C reaktif protein/albumin oranı (CAO) ise hakkında çok fazla çalışma bulunmayan bir biyobelirteçtir. CAO ile ilgili en kapsamlı çalışma 2018 yılında Ghoshal ve arkadaşlarının yaptığı İsveç Apolipoprotein ilişkili Mortality Risk (AMORIS) çalışmasıdır (12).

Biz çalışmamızda inflamatuvar biyobelirteçler ile tiroid nodül oluşumu ve nodül karakterizasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

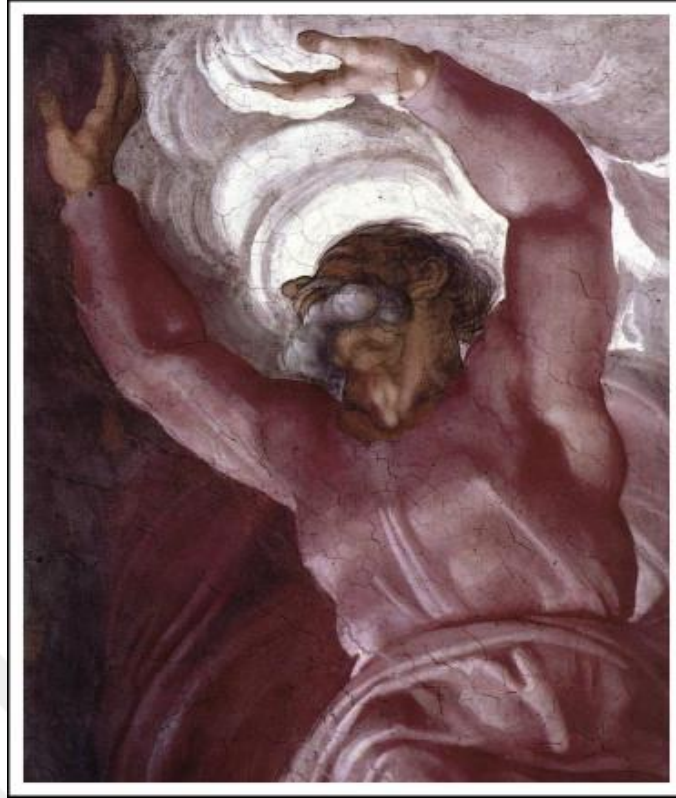
### 2.1. TİROİD BEZİ

#### 2.1.1. Tiroid Bezi Tarihçesi

Hekimler ve şifacılar antik çağlardan beri tiroid bezinin yapısı ve hastalıklarına ilgi duymuşlardır. Tıbbi bilimler tarihi literatürü incelendiğinde antik Yunan, Mısır ve Hint tıbbında tiroid bezi ve hastalıklarına ilişkin bilgilere rastlanmaktadır. Çin’de M.Ö. 2700’den beri günümüzde guatr olarak adlandırılan tiroid bezinin büyümesinin bilindiği ve geleneksel Çin tıbbına ait tedavi yöntemleri olan deniz yosunu ve yanmış sünger ile M.Ö. 1600’den beri tedavi edilmeye çalışıldığı gözlenmiştir. Yaklaşık 3000 yıllık bir geçmişe sahip olan ve Ayurveda olarak adlandırılan geleneksel Hint tıbbında, guatr M.Ö. 1400 yılında "galaganda" adıyla tanımlanmıştır (13, 14). Günümüzde Hindistan’da resmi bir tıp sistemi olarak kabul edilen Ayurvedik tıpta tiroid hastalıkları Vataja, Kaphaja ve Medaja başlıkları adı altında incelenmiştir. Vataja hipertiroidizm, Kaphaja hipotiroidizm ve Medaja ise tiroid kisti anlamına gelmektedir (15, 16).

Greko-Romen döneminde yaşayan ve eserleri 1500 yıl boyunca temel kaynak olarak kullanılmış olan Galen (M.S.130-200) tiroid bezinin hormonal işlevinin olduğunu bilmemekle beraber; tiroid bezinin görevinin larinks ve kıkırdakları yağlamak olduğunu düşünmüştür. 13. yüzyılda, Çin’de Hussu-Hui ve İtalya’da Arnaldus de Villanova (1235-1311) dahil olmak üzere birçok ülkede hekim sünger, deniz yosunu ve yumuşakça gibi deniz ürünlerini ve zaman zaman bunları barut ve antimon ile karıştırarak guatrı tedavi etmek için kullanmışlardır.

Avrupa’da kültür, sanat, bilim ve düşünce alanında köklü bir değişim ve yeniden doğuş hareketi olarak tanımlanan Rönesans döneminde insan diseksiyonu üzerindeki yasaklar gevşemiştir ve Leonardo Da Vinci (1452–1519) 1483’te anatomi çalışmalarına başlamıştır ve her yaştan ve cinsiyetten 30’dan fazla kadavrayı diseke ettiği belirtilmiştir. Leonardo, larenksin ilk çizimini ve tiroid bezinin anatomik organ olarak ilk çizimini yapmasıyla tanınır ancak bu çizimin insan diseksiyonuna dayanmadığı belirtilmiştir (17).



**Şekil 1.** The Creator separates Light from Darkness adlı Michelangelo'nun eseri (— 1512)  
Sistine Şapeli, Vatikan Şehri, Roma (18)



**Şekil 2.** Leonardo da Vinci: tiroid bezinin ilk çizimleri, 1508–1510 (19)

Tiroid bezi anatomik olarak ayrıntılı bir şekilde Flaman anatomist Andreas Vesalius (1514-1564) tarafından tanımlanmıştır. İsthmus terimini ilk kez B. Eustachius (1520-1547) kullanmıştır.

Tiroid bezine günümüzden kullanılan adını Thomas Warton (1614-1673), Adenographia adlı eserinde vermiştir (13). Modern tıpta hipotiroidizm olarak bilinen klinik durum ilk olarak St. Thomas Hastanesi'nde görevli hekim William Ord tarafından 1878 yılında miksödem olarak tanımlanmıştır. Robert Graves (1796–1853), 1835'te kadın hastalarında gözlemlediği çarpıntı, guatr ve ekzoftalmus semptomlarını tanımlamıştır. Hakaru Hashimoto, 1912 yılında ilk kez patolojik olarak foliküllerin belirgin germinal merkezlerle birlikte diffüz lenfosit infiltrasyonu, foliküler epitel hücrelerinin yok olması ve bezde fibrozisin yer aldığı tiroid bezi bulgularını tanımlamıştır ve Hashimoto tiroiditi adı verilmiştir (20).

İyot, 1811 yılında Bernard Courtois tarafından Paris'te keşfedilmiştir. J.C.A. Lugol (1786-1851) günümüzde kullanılan lügol solüsyonunu geliştirmiştir (13).

Tiroid bezi cerrahisinin modern öyküsü Avusturyalı cerrah Theodor Billroth ile 19.yüzyılda başlamaktadır. İslam'ın efsanevi cerrahı Abu al-Qasim, 952 yılında yazdığı cerrahi kitabı “Al-Tasrif”te kaydedildiği üzere ilk guatr çıkarma ameliyatını gerçekleştirmekle tanınmaktadır. Nobel ödüllü cerrah Theodor Kocher, tiroid bezi cerrahisinin öncüsü olarak kabul edilir. Kocher, titiz antisepsi ve hemostaz ile tiroid cerrahi ölüm oranını %0,2'ye düşürmüştür ve tıbbi çalışma süresince yaklaşık 5000 tiroid cerrahisi gerçekleştirmiştir (21).

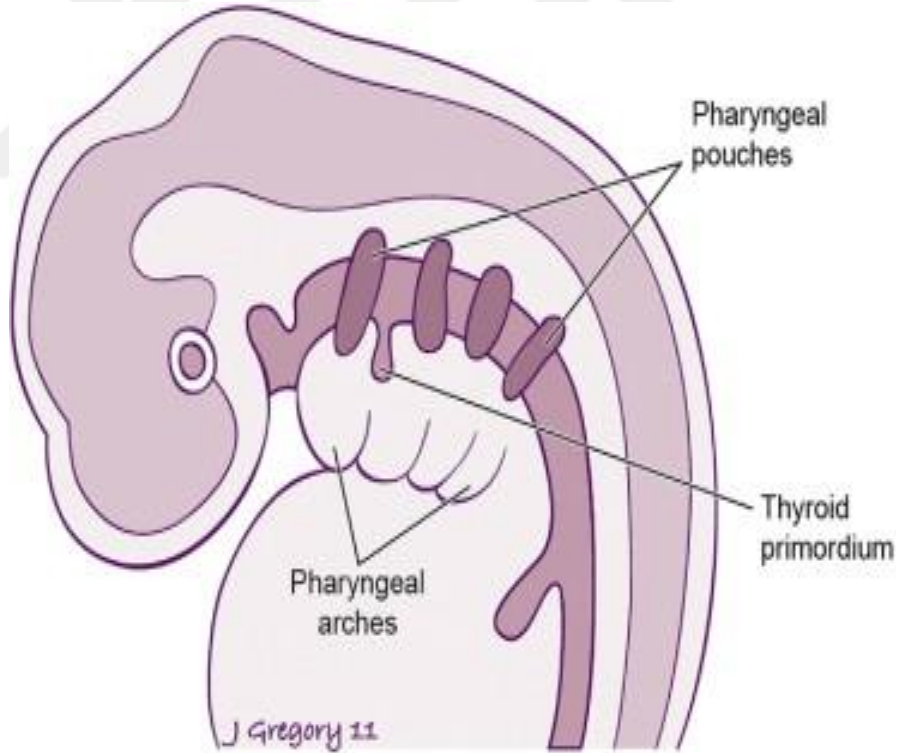
Tiroid ultrasonografisi hakkında ilk rapor 1960'ların sonlarında yayınlanmıştır. Erken dönemde 2 boyutlu olan görüntülemeler bilgisayar, transdüser ve ekran teknolojilerindeki gelişmelerle beraber iyileşmiştir (22).

Tiroid biyopsisi için iğne kullanımına dair ilk rapor Endülüslü hekim Albucasis (Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas Al-Zahraw) tarafından tanımlanmıştır ve modern aspirasyon iğnelere benzeyen aletler kullanmıştır. Martin ve Ellis, modern iğne aspirasyon tekniğini kurucularıdır (23).

### **2.1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi**

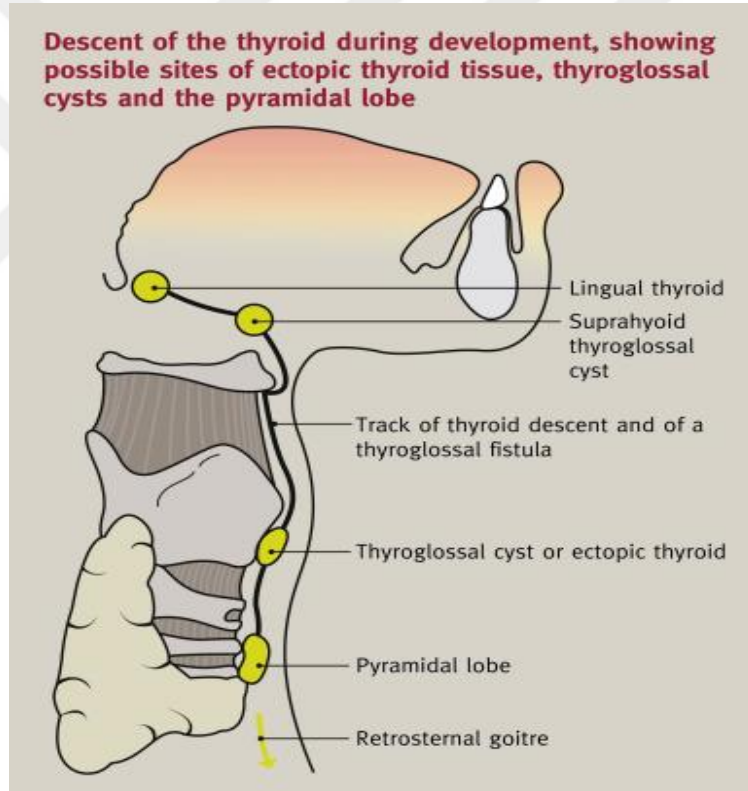
Embriyoda gelişen ilk endokrin bez tiroid bezidir ve endokrin hormon salınımı için özelleşmiş en büyük organdır. Tiroid bezi, fibroblast büyüme faktörü sinyal yollarının etkisiyle gestasyondan yaklaşık 24 gün sonra, primitif farinksin medial tabanında endodermal bir kalınlaşmadan türeyen divertikülden oluşur ve bu

kalınlaşma tiroid bezinin primitif yapısının başlangıcını oluşturur. Kısa bir süre sonra oluşan tiroid primordiyumun başta içi boş iken zaman içerisinde katılaşmaya başlar. Mezenkimal dokuya temas ederek büyümeye devam eden bu primitif tiroid dokusu kaudale doğru göç ederek geliştirmekte olan hiyoid kemik ve laringeal kıkırdakların önünden geçer ve boynun alt kısmına ulaşır. Bu sırada primordiyal tiroid hücrelerini dil köküne bağlayan tiroglossal kanal (TGD) oluşmaya başlar. Tiroglossal kanal gestasyonel beşinci haftada volüm kaybına uğrar ve kanalın proksimal açıklığı dilin dorsumunda küçük bir çukur olarak kalır ve bu çukur, foramen çekum olarak adlandırılmaktadır. Foramen çekum, tiroid bezinin köken aldığı yerdir ve aortik kesenin hemen dorsalinde birinci ve ikinci brankial kese birleşiminde yer almaktadır. Gestasyonel 5. haftada tiroid bezi sağ ve sol loblara ayrılır ve bu loblar; geliştirmekte olan ikinci ve üçüncü trakeal halkaların önünde yer alan tiroid bezinin isthmusu ile birbirine bağlanırlar. Tiroid bezi, gestasyonel 7. haftada krikoid kıkırdağın hemen altındaki nihai konumuna ulaşır (24).



**Şekil 3.** Tiroid primordiyum migrasyonu (Tiroid primordiyumu, birinci ve ikinci faringeal arklar arasında yer alan primitif farinks tabanındaki endodermal bir kalınlaşmadan türeyen divertikülden gelişir. Bu yapı, tiroglossal kanal boyunca kaudal yönde migrasyon göstererek tiroid bezini oluşturur) (25)

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krest olmak üzere çift embriyolojik kökene sahiptir. Normal tiroid bezi gelişiminde tiroglossal kanalın tek kalıntısı foramen çekumun kendisidir ancak bazen kanalın bir kısmı kapalı bir tiroglossal kist ya da boyun yüzeyine açılan bir tiroglossal sinüs olarak da kalabilir. Nadiren embriyolojik gelişim sırasında tiroid bezinin anormal inişi olabilir ve ektopik tiroid dokusu meydana gelebilir. Ektopik tiroid dokusu neoplazmlar ile karıştırılma eğilimindedir. TGD involüsyona uğradığında, az miktarda artık doku distalde kalarak piramidal lobu oluşturabilir. Ektopik tiroid dokusunun %10'a kadarı dilaltı boşluğunda, TGD, mediastinum, kalp ve özofagus dahil olmak üzere çeşitli ek yerlerde bulunur. Piramidal lob en sık Graves hastalığında tanımlanmıştır.



**Şekil 4.** Ektopik tiroid dokusunun olası yerleşim bölgeleri (26)

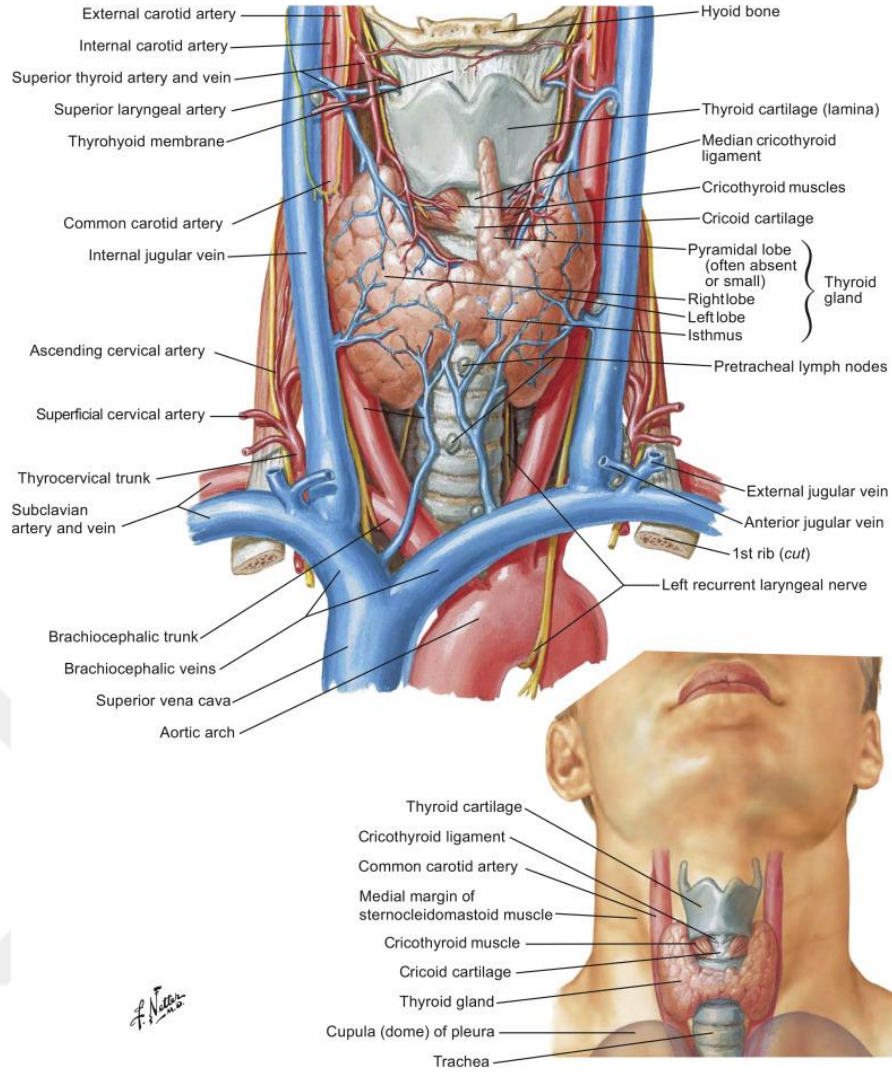
Gelişmekte olan tiroid bezi, nöral krest hücreleri ile ultimobranşial cisimler ile çevrilidir. Endodermal kökenli hücreler, foliküler hücrelerini oluşturarak tiroksin üretir. Ultimobranşial cisimlerden farklılaşan parafoliküler C hücreleri ise kalsitonin hormonunu üretir. Tiroid follikül hücreleri 11.haftada kolloid üretimine başlar. Tiroid bezi 10-12. haftalar arasında iyot tutulumuna başlar. Tiroksin üretimi kolloidin ortaya

çıkışıyla gözlenir. Tiroid bezinin histolojik farklılaşma evreleri pre-kolloid (7-13. haftalar), kolloid (13-14. haftalar), foliküler evre (14. haftadan itibaren) olarak adlandırılabilir. Fetal gelişim,tiroid bezinin gelişimi ve nörolojik gelişim için embriyonun erken evrelerinde iyot alımı ve tiroksin üretiminin başlaması büyük önem taşımaktadır (27).

### 2.1.3. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezinin ağırlığı yaklaşık 15-20 gr arasında değişmekte olup; yenidoğan bir bireyde ağırlığı yaklaşık 1 gr olarak ölçülmüştür. Tiroid bezinin ağırlığı 15 yaşına kadar yaklaşık yılda 1 gr artış göstermekle birlikte erkeklerde ağırlığı kadınlara göre daha fazladır. Tiroid bezi, boyunda C5 ve T1 vertebralar arasında, platysma, sternotiroid ve sternohyoid kaslarının derininde konumlanmış; vaskülarizasyonu yüksek bir organdır (28). Tiroid bezi, pretrakeal fasya adı verilen bir derin fasya tabakasıyla sarılmıştır ve bu fasya, tiroid bezini trakea ve laringofarenks ile posterior yönden sabitleyerek, yutkunma sırasında hareket etmesine olanak tanır. Tiroid bezinin dış kısmı fibrotik bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülden çıkan septalar, bezi loblara ve lobüllere ayırır. Lobus dexter ve lobus sinister adı verilen iki lateral lob istmus ile birbirine bağlanmıştır. Lateral loblar, tiroid kıkırdağının yan yüzeyinden başlayarak altıncı trakeal halka seviyesine kadar uzanır. Her lobun uzunluğu yaklaşık 4 cm, genişliği 2 cm ve kalınlığı 2-3 cm'dir. Istmusun genişliği yaklaşık 2 cm, yüksekliği 2 cm ve kalınlığı 2-6 mm'dir.

Tiroid bezi, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır ancak posteriolateral Berry ligamenti aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. Bu bölge rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliğindedir. Lateral lobların posterior yüzeyinde paratiroid bezleri bulunur. Superior ve inferiorda konumlanmış dört adet paratiroid bezi vardır ve bu bezler yuvarlak bir görünüme sahiptir ve yaklaşık 6 mm uzunluğunda ve 3 ile 4 mm genişliğindedirler (28) .



**Şekil 5.** Tiroid bezi anatomisi (29)

Tiroid bezi, kan dolaşımını esas olarak iki arterden sağlamaktadır ve bunlar superior tiroid arter ve inferior tiroid arterdir. Bazı anatomik varyasyon durumlarında, üçüncü bir damar yapısı olan thyroidea ima arteri bezin ana kan kaynağı olarak görev yapabilir. Superior tiroid arter, genellikle eksternal karotis arterin ilk dalı olarak tanımlanır ve karotis bifürkasyonuna yakın bir noktadan çıkar. Bu arter, larenksin inferior konstrüktör kasların dış yüzeyi boyunca seyrederek ve superior tiroid veni eşlik eder. Tiroid bezine posteromedial bir pozisyonundan girer. Superior tiroid arteri, bezin içine girmeden önce üç ana dala ayrılabilir. İnférieur tiroid arter, tiroservikal truncustan dallanır ve bu truncus, subklavian arterden çıkar. İnférieur tiroid arter, anterior skalen kas boyunca uzanır ve daha sonra karotid kılıfın arkasından medial yönde ilerler. Keskin bir dönüş yaparak lateral lobların arka yüzü boyunca aşağı doğru seyrederek ve

tiroid bezinin inferior kısmına ulaşmadan iki dala ayrılır. İnférieur tiroid arter aynı zamanda özofagus üst kısmı, trakea ve paratiroid bezlerini de besler (30-32) .

Tiroid bezinin venöz drenajı, bezin ön yüzeyinde bulunan üç ana ven aracılığıyla sağlanır. Vena thyroidea superior ve vena thyroidea media, tiroid bezinin superior ve medial bölgelerinden kanı alarak vena jugularis internaya drene eder. Vena thyroidea inferior ise bezin inferior kutbundan gelen kanı vena brachiocephalicaya taşır (24).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı, özellikle tiroid kanserinin metastaz mekanizmalarını anlamak açısından önemli bir anatomik özelliktir. Tiroid bezinin lenfatik drenajına katılan temel lenf nodları arasında derin servikal nodlar, prelaringeal nodlar, pretrakeal nodlar ve paratrakeal nodlar yer alır. Bu nodlar, bezin farklı bölümlerinden gelen lenfatik drenajda spesifik role sahiptirler. Paratrakeal ve alt derin servikal nodlar, istmus ile tiroid bezinin inferior lateral loblarından gelen lenf sıvısının drene edilmesinde önemli rol oynar. Tiroid bezinin lenfatik drenaj ağı, metastatik hastalığın tespiti, tedavi planlaması ve lenf nodu diseksiyonu sırasında hedef bölgelerin belirlenmesinde önemli bir rehberdir (33).

Tiroid bezinin sinirsel innervasyonu otonomdur ve vazomotor işleve sahiptir. Bu sinirsel uyarılar, superior, middle ve inferior servikal sempatik ganglionlardan köken alarak arteriyel dallarla birlikte tiroid bezine ulaşır. Vagus sinirinin tiroid cerrahisi ile ilişkili servikal dalları arasında rekürren laringeal sinir (RLN) ve superior laringeal sinirin internal ve eksternal dalları bulunmaktadır. Rekürren laringeal sinirler sağda sağ subklavian arter çevresinde ve solda ligamentum arteriosum çevresinde döner. RLN'nin tiroid cerrahisi sırasında yaralanması %28' e varan bir değişim göstermektedir. RLN, genellikle Simon Üçgeni içinde tanımlanır; bu üçgen özofagusun mediali, karotid arterin laterali ve inferior tiroid arterin superioru tarafından oluşturulmaktadır. RLN, larinks içindeki kasların motor innervasyonunu sağlamaktadır ve glottik larinksin duyuusal innervasyonunu gerçekleştirir (34).

#### **2.1.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi**

Tiroid bezi, otonom sinir sistemi, kalp, gastrointestinal sistem gibi pek çok organın işlevsel çalışabilmesi ve metabolizma enerji dengesinin sağlanması dahil olmak üzere vücut fonksiyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Tiroid

bezinin ana ürünü olan levotiroksin, basitçe tiroid hormonu olarak da bilinir. Bu hormon, her biri iki iyot atomu taşıyan iki tirozin molekülünden oluşmaktadır. Yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyebilmek için tiroid hücreleri, dolaşımdaki iyodu konsantre etmek ve depolamak amacıyla, konsantrasyon gradyanına karşı çalışan mekanizmalar geliştirmiştir (35). İyotun atom ağırlığı 126.9 g/atom olup tiroid bezi tarafından üretilen hormonların temel bir bileşenidir. Sağlıklı bir yetişkin bireyin vücudunda toplam 15–20 mg iyot bulunmakta olup bu miktarın %70–80'i tiroid bezinde depolanmaktadır (36).

İyot eksikliğinin en ciddi sonucu bilişsel işlevde bozulmadır. Normal tiroid hormonu konsantrasyonları, merkezi sinir sisteminin gelişiminde kritik süreçler olan nöronal migrasyon, glial farklılaşma ve miyelinizasyon için gereklidir (37). İyot eksikliği, çocuklar ve ergenlerde zihinsel işlevlerde bozulma ve fiziksel gelişim geriliği ile ilişkilidir (37, 38).

Tiroid hormonlarının yapısal içeriği incelendiğinde, tiroksin (T4) ağırlığının %65'ini, triiyodotironin (T3) ise %35'ini oluşturmaktadır. T4'ün yarı ömrü yaklaşık 5 gün, T3'ün yarı ömrü ise 1,5–3 gün arasında değişmektedir. Tiroid hormonlarının yıkımı sonucu açığa çıkan iyot, plazma iyot havuzuna geri katılmakta ve tiroid bezi tarafından yeniden kullanılabilen ya da böbrekler yoluyla atılmaktadır (36).

Tiroid hücrelerine giren iyot, tiroglobulin amino asit zincirindeki tirozin kalıntılarına bağlanarak organifikasyona uğrar. Bu süreç, tiroid hücrelerinin apikal membranında gerçekleşir ve tiroid peroksidaz (TPO) gibi önemli enzimlerin katılımını gerektirir. TPO, bu işlevi yerine getirebilmek için hidrojen peroksit varlığına ihtiyaç duyar. Ayrıca pendrin ve apikal iyot çıkışıyla ilişkilendirilen kalsiyum-aktif anyon kanalı anoctamin 1 de bu mekanizmaya katkıda bulunur (39).

Tiroid hücreleri, tiroid stimulan hormon (TSH) aracılığıyla uyarıldığında, kolloidenden tiroglobulin pinositoz yoluyla hücre içine alınır. Hücre içine giren tiroglobulin, lizozomlarda endopeptidazlar tarafından parçalanarak yapıdaki tiroid hormonları serbest bırakılır ve dolaşıma katılır. Serbest bırakılan hormonun yaklaşık %90'ı T4 formundadır ve geri kalanı ise T3 formundadır.

Tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid bezinin temel regülatörüdür. Bu peptid hormon, anterior hipofiz bezi (adenohipofiz) tarafından sentezlenir. TSH, hipotalamusta üretilen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve dolaşımdaki tiroid hormonu seviyeleri tarafından regüle edilir. TSH, periferik tiroid hormonu düzeylerindeki küçük değişimlere karşı oldukça duyarlıdır. Tiroid hormonları, TRH üretimini inhibe ederek hipofiz bezinden TSH sentez ve sekresyonunu azaltır. TSH seviyelerindeki bu düşüş, tiroid bezinin iyot alımı, tiroid hormonu sentezi ve salınımını azaltır. Tiroid hormonunun dolaşımdaki iki ana formu tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)'tür. Bu hormonlar, çoğunlukla serumdaki taşıyıcı proteinlere bağlıdır. Başlıca taşıyıcı proteinler arasında tiroid bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümin bulunur. Bu taşıyıcı proteinler, ihtiyaç duyulduğunda büyük miktarda tiroid hormonunun taşınmasını sağlarken, serbest tiroid hormonlarının fazla miktarda dokuya zarar vermesini önler (40, 41).

Tiroid bezinin ana metabolik ürünü T4, dört iyot atomu taşır ve genellikle prohormon olarak kabul edilir. T4'ün aktif forma dönüşümü, tiroid dışında gerçekleşen bir süreçtir. Aktif form olan T3, üç iyot atomu taşır ve tüm periferik tiroid etkilerinden sorumludur. Bu dönüşüm, selenyum içeren deiyodinaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Deiyodinaz enzimlerinin üç izoformu vardır. Tip 1 deiyodinaz (D1), daha çok ters T3 (rT3) gibi inaktif tiroid hormonlarına afinitesi ile bilinir ve tiroksinamin adı verilen tiroid hormonunun etkilerini düzenleyen endojen bileşiklerin sentezinde rol oynar. Tip 2 deiyodinaz (D2) ise T4'ün T3'e dönüşümünden sorumlu ana enzimdir. Tip 3 deiyodinaz (D3) ın görevi ise T4 ve T3'ü inaktif formlarına (rT3 ve 3,3'-diiodotironin) dönüştürerek tiroid hormonlarının fizyolojik inaktivasyonunu sağlamaktır. Sonuç olarak, T3 ve T4 hormonlarının aşırı inaktivasyonu nedeniyle hipotiroidizm gelişir (35).Tiroid hormonu, peptit türevli bir hormon olmasına rağmen, nükleusta steroid türevli hormonlara benzer şekilde etki gösterir. Tiroid hormonunun etkilerinin çoğu, tiroid hormonu nükleer reseptörleri (TR)  $\alpha$  ve  $\beta$  aracılığıyla gerçekleşir. TR  $\alpha$  beyin, kalp, bağırsak ve kemikte yoğun olarak eksprese edilirken TR  $\beta$  ise hipofiz ve karaciğerde eksprese edilmektedir (42, 43).

Tiroid hormonu, gelişim sürecinde büyüme ve farklılaşmayla ilgili genleri düzenleyerek çeşitli dokularda pleiotropik bir faktör olarak işlev görür. Postnatal dönemde ise metabolizmayı düzenler ve beyin, kalp, karaciğer, iskelet kası ve kemik

gibi organlar üzerinde önemli etkiler gösterir. Fetal gelişim sırasında yeterli T3 seviyeleri, akson uzaması, dendrit dallanması, kortikal gelişim ve nöronal farklılaşma ile migrasyon için kritik öneme sahiptir (44).

## **2.2. TİROİD NODÜLÜ**

Tiroid nodülü terimi, tiroid bezinin normal parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen herhangi bir lezyonu ifade etmektedir. Tiroid hastalık öyküsü bulunmayan bireylerde, herhangi bir neden ile yapılan radyolojik görüntülemeler sırasında tesadüfen saptanan, palpasyonla belirti vermeyen ve asemptomatik seyreden nodüller ise tiroid insidentaloması olarak adlandırılmaktadır (45, 46).

### **2.2.1. Tiroid Nodülü Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Klinik pratikte en sık karşılaşılan durumlardan birisi tiroid nodülleridir. Epidemiyolojik çalışmalarda palpabl tiroid nodülü prevalansına bakıldığında iyot eksikliği olmayan bölgelerde kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 olduğu belirtilmiştir (47).

Postmortem çalışmalar tiroid nodüllerinin gerçek prevalansını gösteren çalışmalardır (48). Amerikan akademik tıp merkezi olan Mayo Clinic'te 1955 yılında, 821 kadavranın dahil edildiği kapsamlı bir postmortem çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada %12 oranında soliter ve %38 oranında multipl sayıda nodül saptanmıştır (49). Lang ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 1020 olguluk otopsi çalışmasında tiroid bezlerinin %6.2'sinde boyutları 0.5-10.5 mm arasında değişen karsinom gözlenmiştir (50).

Türkiye'de endemik guatr sorunu her bölgede görülmekle birlikte en yoğun popülasyona sahip bölge Karadeniz bölgesidir. Karadeniz bölgesinde nodüler hiperplazi prevalansı %5,2 olarak saptanmıştır. Urgancıoğlu ve Hatemi Türkiye'de 115 yerleşkede toplam guatr prevalansını %30,5, nodüler guatr prevalansını ise %1,8 olarak bildirmişlerdir. Elâzığ ilinin Keban ilçesinde gerçekleştirilen bir çalışmada fizik muayene bulgusu ile saptanan nodüler guatr oranı kadınlarda %54 erkeklerde %33'ünde gözlenmiştir. Her iki grupta ise toplamda %45,45 oranında guatr tespit edilmiştir. Toplam vaka sayısının ise %24'ünde nodüler tiroid yapısı gözlenmiştir (51-53).

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %10'u malign karakterli iken %5'i kompresyon ilişkili semptomlara sebep olabilmektedir ve %5'i tiroid disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. İyotun tiroid nodülleri üzerindeki etkisi ile ilgili bulgular sınırlıdır ve tiroid nodüllerinin iyot eksikliği olan bölge ve popülasyonlarda daha yaygın olduğu gözlenmiştir (54). Kadın ve ileri yaş grubunda tiroid nodülleri daha yüksek prevalansa sahiptir. 60 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %50'sinde tiroid nodülleri tespit edilebilmektedir (45).

Tiroid nodüllerinin önemli bir kısmı, cerrahi müdahale için sevk edilen hastalar da dahil olmak üzere asemptomatiktir. Tiroid nodülleri sıklıkla ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) gibi görüntüleme yöntemleri sırasında başka bir doku veya organın incelemeleri sırasında tesadüfi tespit edilir (55).

Glukoz metabolizmasındaki bozuklukların, tiroid hacminin artışı ve tiroid nodüllerinin daha sık görülmesiyle ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca obezite, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri riskini artıran önemli bir faktördür. Son yapılan çalışmalarda metabolik sendromun tiroid bezinde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere yol açabileceğini ve tiroid nodülü oluşumunda rol sahibi olabileceğini göstermiştir (56).

Küresel obezite, hastaların tip 2 diyabet (T2DM) geliştirme riskini artırmakta ve beraberinde özellikle nodüler hiperplazide artışa da eşlik etmektedir. Dislipidemi ve yüksek trigliserid seviyesi, kardiyovasküler hastalık riskini bağımsız bir faktör olarak arttırmaktadır. Aşkar ve subklinik hipotiroidizmin de lipid metabolizması üzerinde olumsuz etkileri mevcut olup; dislipideminin tiroid bezi ve tiroid nodülleri (TN) üzerindeki etkisini incelemek önemlidir (56). İnsülin direncinin, insülin veya insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aracılığıyla proliferasyon arttırarak tiroid genlerinin ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı ve tiroid hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (56-58). Statinlerin tiroid volümü ve nodüler görünüm antiproliferatif ve pleiotropik etkilerini olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (59, 60).

Sigara kullanımına bağlı tiroid bezinde hiperplazi gelişebilmekte ve bu durum tiyosiyanatların iyodinasyon blokajına bağlı toksik bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Hiperplazinin ve endokrin hiperfonksiyon beraberliğinin gözleendiği vakalarda sigara kullanımını ile tiroid nodül oluşumu arasında bağlantı gözlenmiştir. Sigara içenlerde toksik olmayan guatr ve nodül riskinin artışı bir çok çalışmada gözlenmiştir (61). Tam tersi görüşe sahip çalışmalar sigara içmenin tiroid kanseri, özellikle papiller ve foliküler tiroid karsinomlarını içeren diferansiye tiroid kanserine (DTK) karşı koruyucu bir etkisi olduğunu savunmaktadır. Kitahara ve arkadaşlarının çalışmasında, sigara içme durumu, sigara yoğunluğu, süresi ve paket yılı ile tiroid kanseri riskindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (62). Buna karşın, Kanada ve ABD'de yapılan iki büyük kohort çalışması, ortalama 16-20 yıllık takip süresinde sigara içme ile tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir (63). Sigara içenlerde, sigara dumanı özlerinin inhalasyonu, serum triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) seviyelerini artırabilir ve bu da serum TSH seviyelerinde düşüşe yol açabilir. Bu etki, tiroid bezinin uyarılmasını azaltarak, sigara içenlerde diferansiye tiroid kanseri oranlarının neden daha düşük olabileceğini açıklayabilir (64, 65).

Radyasyona maruziyet ile tiroid kanseri insidansı ve prevalansı artışı yine pek çok meta analizde desteklenmiştir. Hiroshima ve Nagasaki atom bombası sonrası hayatta kalanlar arasında yapılan çalışmada tiroid kistleri için de anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur (66).

### **2.2.2. Tiroid Nodüllerinin Etiyopatogenezi**

Tiroid nodüllerinin oluşum mekanizması üzerine pek çok çalışma yapılmış ve önemli bulgular sağlanmış olsa da mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tiroid nodüllerini daha iyi anlamak ve patogenezi tartışmak için, nodüller beş ana tipe ayrılmıştır. Bunlar hiperplastik nodüller, neoplastik nodüller, kolloid nodüller, kistik nodüller ve tiroidit nodülleridir (Hashimoto tiroiditine bağlı nodüller). Tek veya birden fazla nodül genellikle tiroid hiperplazisi zemininde gelişir ancak bazen tek bir nodül bu durumun aksine normal bir tiroid bezinde de ortaya çıkabilir (67).

Son çalışmalar, nodüler guatrın kadınlarda erkeklere kıyasla daha yaygın olduğunu göstermektedir ve ayrıca nodüler guatrın patogenezi cinsiyetler arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Östrojenin tiroid hücrelerinin proliferasyonunu ve dejenerasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (68, 69). Bununla birlikte, erkek

hastalarda tanı genellikle daha geç evrede konulmakta ve hastalık daha agresif bir seyir göstermektedir Erkeklerde nodüler guatrın maligniteye ilerleme riski artmış olup, santral boyun lenf nodu metastazı olasılığı da daha yüksektir (70, 71).

Çevresel faktörler, genetik yatkınlıklar, immünolojik reaksiyonlar ve yaşam tarzı tercihleri hem erkeklerde hem de kadınlarda tiroid nodüllerinin oluşumunu etkileyebilir (68).

Tiroid fonksiyonlarını etkileyen birçok kimyasal madde bulunmaktadır. Lityum, perklorat, tiyosiyanat gibi kompleks anyonlar ve inorganik, fenol türevleri ve polihidroksifenoller de tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu maddeler, çevre kirliliğine yol açarak guatr oluşumunda rol oynayabilir. Flavonoidler, tiroid hormonlarının nükleer reseptörleri ile etkileşerek tiroid metabolizmasını düzenler. Bazı flavonoidler, tiroid peroksidaz (TPO) enzimini inhibe ederek guatrojenik etkilere yol açabilir (72, 73).

Tiroid nodülleri, arasında piyojenik enfeksiyon, tüberküloz, de Quervain tiroiditi, fibroz (Riedel) tiroiditi, parazitler, dishormonogenez, amiloidoz, plazma hücreli granülom ve histiyositoz X gibi sebeplere bağlı olarak da gelişmektedir (67).

Tirositlerin proliferasyonu, öncelikli olarak tiroid stimulan hormon (TSH) kontrolündedir. Bununla birlikte, foliküler hücreler, stromal yapılar ve lenfositler tarafından salgılanan çeşitli parakrin ve otokrin faktörler de tiroid hiperplazisinin başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynar. Büyüme, ağırlıklı olarak TSHR (TSH reseptörü), siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz A (PKA) yolları üzerinden gerçekleşir. TSHR veya Gs (gsp) proteinindeki nokta mutasyonları, konstitütif cAMP aşırı üretimine yol açarak hiperplazi ve aşırı fonksiyon gelişmesine ve hiperplastik nodüllerin oluşumuna neden olabilir. Neoplastik nodüllerin incelenmesinde ise birçok aktif onkogen tanımlanmıştır. (14, 74).

Kolloid nodüller, epitelin yassılaşması ve foliküllerin konsantre tiroglobulin içeren viskoz bir madde ile genişlemesiyle karakterizedir. Kistik tiroid nodüllerine bakıldığında, tiroid nodüllerinin %15–40'ının kısmen veya tamamen kistik olduğu tahmin edilmektedir. Gerçek kistler nadirdir; çoğu kistik nodül, nekroz ve doku hidrolizi sonucu oluşan psödokistlerdir (75). Nekroz, büyüme ve anjiyogenez arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkarlar. Son çalışmalar, vascular

permeability factor/endothelial growth factor (VEGF/VPF)'nin yeni ve tekrarlayan kistlerin oluşumunda rol oynadığını göstermiştir. Tiroid nodüllerine bakıldığında ise nodüler lenfositik tiroidit (NLT) iki farklı durumu içerdiği görülmektedir. Bunlar hiperplastik veya normal bir tiroid bezinde nodül olarak büyüyen lenfositik tiroiditler ve papiller tiroid karsinomu ve lenfoma gibi diğer nodüler tiroid hastalıkları ile aynı nodülde ilişkilendirilen lenfositik tiroidit olarak tanımlanır. Kronik lenfositik tiroidit ile bu malignitelerin birlikte bulunması sıkça rapor edilmiştir (67, 76).

### **2.2.3. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi**

Tiroid nodüllerini (TN) klinik olarak değerlendirmede ilk adım, hastanın tam tıbbi geçmişinin sorgulanması, fizik muayenenin yapılması ve laboratuvar testlerinin gerçekleştirilmesidir. Tüm önemli bilgiler toplandıktan sonra uygun bir tetkik ve tedavi planı oluşturulabilmektedir.

#### **2.2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene**

Tiroid nodüllerinde (TN) malignite risk faktörlerini de içeren ayrıntılı bir tıbbi geçmiş sorgulaması yapılmalıdır. Hipotiroidide gözlenebilen bradikardi, sebat eden yorgunluk hissi, açıklanamayan kilo alımı, soğuk hassasiyeti, kuru deri, kuru, kalın telli saç, depresif ruh hali ve menoraji şikayetleri hastalara mutlaka sorulmalıdır. Hipertiroidi belirtileri arasında olan taşikardi, uykuya dalmada zorluk, istemsiz kilo kaybı, sıcağa karşı hassasiyet, nemli ve terli deri, kaygı, sinirlilik ve amenore açısından dikkate alınmalıdır (77).

Tiroid bezi hastalığı riskini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Doğumda kadın olarak atanmış bireyler, erkek atanmış bireylere tiroid hastalıklarını beş ile sekiz kat oranında daha fazla yaşamaktadırlar. Ailede tiroid hastalığı öyküsünün olması, otoimmün hastalık riskinin arttığı Turner sendromu gibi genetik durumlar, yüksek iyot içeriğine sahip ilaçların kullanımı veya tam tersi iyot eksikliğinde olan bölgelerde yaşanması da tiroid hastalıklarına yol açabilmektedir. Pernisiyöz anemi, tip 1 diyabetes mellitus, çölyak hastalığı, addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve sjögren sendromu hastalıklarına sahip olan kişilerde de otoimmünite ilişkili olarak tiroid bezi hastalıklarına yakalanma riski daha fazla gözlenmektedir. Kadın cinsiyete sahip olmak ve 60 yaş üzerinde olmak riski daha da arttırmaktadır. Tiroid kanseri ilişkili aile öyküsünün olması önemli bir risk faktörü olarak gözlenmektedir.

Disfaji, disfoni, dispne ve öksürük gibi bası bulguları özellikle boyun bölgesinde hızlı büyüyen bir kitle gözlenmesi kritik bulgular olup ayrıntılı inceleme önerilmektedir. Çocukluk çağında ve ilerleyen dönemde herhangi bir sebeple baş veya boyun bölgesine radyasyon tedavisi alınması da tiroid bezi hastalıkları açısından riski arttırmaktadır (78).

Üst mediastene ait cerrahi öyküsü olanlarda ve çocukluk ve adolesan çağda tiroid nodülü öyküsü olanlarda mutlaka eski tıbbi kayıtlar ve mevcut ise görüntüleme ve patoloji sonuçları değerlendirilmelidir. İleri yaş erkek hastalarda tiroid nodülü saptandığında malignite sıklığı artmakta olup dikkatli edilmelidir. Multiple Endokrin Neoplazi (MEN), Cowden sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu, Familial adenomatozis poliposis sendromu, DICER1 sendromları tiroid maligniteleri ile ilişkilendirilmekte olup; bu öyküye sahip olanların ileri tetkik edilmesi önerilmektedir (55, 79, 80).

Fizik muayenede tiroid bezinin boyutu, şekli, kıvamı değerlendirilmelidir. Nodül mevcut ise nodüllerin yeri, sayısı, boyutu, solid yapı varlığı, hassasiyeti, çevre dokulara yapışıklığı ve varsa başka servikal kitlelerin (metastazlar veya lenfadenopati) durumu açısından dikkatle incelenmesi önerilmektedir. Hiperfonksiyone nodüllerde gözlenebilen ekzoftalmus, göz kapağı retraksiyonu, propitozis, ekstra oküler kas disfonksiyonu gibi göz bulguları varsa mutlaka ileri tetkik edilmesi önerilmektedir (80, 81).

### **2.2.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi**

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde laboratuvar testleri önemli bir rol oynar. İlk ölçülmesi gerek tetkik serum TSH seviyesidir. TSH seviyesi düşük gözlenir ise serbest T4 ve serbest veya total T3 düzeylerinin; eğer TSH seviyesi yüksek gözlenir ise serbest T4 ile tiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının tetkik edilmesi önerilmektedir. Tiroglobulin antikorlarının rutin ölçülmesi önerilmemektedir. Kronik lenfositik tiroidit tanısı düşündürülen ultrasonografi ve klinik bulgular varlığında ve TPO antikor seviyelerini normal ise antitiroglobulin düzeyi tetkik edilmelidir. Serum tiroglobulin düzeyi, malignite nedeni opere edilen hastalarda yanlış negatif sonuçları saptamada fayda göstermektedir. Serum TSH seviyesi laboratuvar referans aralığının altında ise TSH-reseptör antikorlarının bakılması gerekmektedir (82, 83).

Kalsitonin seviyesinin, tiroid nodüllerinin ilk değerlendirmesinde ölçülmesi önerilmekte olup medüller tiroid karsinomu ya da multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) şüphesi varsa veya aile öyküsü bulunuyorsa, kalsitonin ölçümü mutlaka yapılması önerilmektedir. Nodüler guatr sebepli cerrahi düşünülen hastalarda pre operatif dönemde uyarılmamış kalsitonin seviyesi ölçümü yararlı olabilmektedir. Laboratuvar tetkiklerinde kalsitonin seviyesinin yüksek olduğu gözlenir ise mutlaka tetkik tekrar edilmeli ve yüksek ölçüm doğrulanır ise medüller tiroid karsinomu için tanısal öneme sahip pentagastrin kalsiyum stimülasyon testi yapılmalıdır (84).

Paratiroid adenom varlığından ultrasonografik görüntülemelerde şüphe edilir ise serum kalsiyum ve parathormon (PTH) seviyesi ölçümü gerekmektedir (85).

### **2.2.3.3. Radyolojik Görüntüleme**

Tiroid nodülüne tanı koyulması ve ayırıcı tanısının yapılabilmesi için çeşitli görüntüleme yöntemleri ve teknikler mevcuttur. Bu teknikler arasında ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer almaktadır.

US, tiroid nodüllerinin tespit ve tanısında kullanılan, düşük maliyetli, radyasyon maruziyeti riski bulunmayan bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezi parankimi ve servikal lenf nodları değerlendirilebilmektedir. US ile benign ve malign tiroid nodüllü özellikleri ayırt edilebilse de bazen benign ve malign nodüllerin radyolojik özellikleri örtüşmekte ve gereksiz yere benign nodüllere biyopsi yapılmasına ve biyopsi nedenli komplikasyon gelişmesine, tıbbi maliyet artışına neden olmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamakta olup radyasyon maruziyeti riski taşımaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise radyasyon riski taşımamaktadır ancak hem tıbbi maliyeti yüksektir hem de daha uzun bir tarama süresi gerektirmektedir (86). BT ve MRG, ultrasonografide şüpheli özellikleri belirlemede gerekli olan mekânsal çözünürlüğe sahip olmamakla birlikte ve tiroid nodüllerinin benign malign ayrımını yapmada yeterli olarak görülmemektedirler (87, 88).

#### 2.2.3.4. Tiroid Ultrasonografisi

Ultrasonografi (US), tiroid bezi değerlendirilmesinde en değerli ve ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte, tiroid nodül tespitinde bir tarama testi olarak kullanılmaması gerekmektedir.

US, nodüllerin tespiti ve karakterizasyonun incelenmesi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekliliği için ideal bir yönlendirme sağlamaktadır. İİAB, tiroid nodüllerinin karakterizasyonunda altın standart olarak kabul edilmektedir ancak en az invaziv biyopsi türü olmasına rağmen bazı sınırlamaları mevcuttur (89).

Tiroid ultrasonografik muayenesinin optimum koşullarda gerçekleştirilebilmesi için yüksek frekanslı bir lineer transdüser (tercihen 10–15 MHz, en az 7.5 MHz üzeri) kullanılması önerilmektedir. Görüntüleme sırasında mutlaka transvers ve longitudinal görüntüler alınması gerekmektedir. Hastanın boynunun kısa, yuvarlak veya çıkıntılı olması, probun yetersiz bir basınçla uygulanması görüntülemeye artefaktlarına yol açabilmektedir. Bazı durumlarda derin konumlu lezyonlarda yetersiz basınç uygulanırsa ultrason dalgalarının zayıflaması (attenuation) sebebiyle bu lezyonlar tam tanımlanamayabilmektedir. Transdüser dönüştürücü anlamına gelmektedir ve ultrason transdüserinin çalışması piezoelektrik etki prensibine göre gerçekleşmektedir. Ultrason probu elektrik enerjisini mekanik enerjiye ve mekanik enerjiyi de sese çevirir (90). Normal şartlarda tiroid bezi, homojen ve orta gri bir eko doku görünümüne sahiptir. Anatomik işaretler en iyi şekilde transvers kesitte tanımlanmakta olup tiroid bezi lateralde ortak karotis arter ve medialde trakea arasında konumlanmaktadır (91, 92).

Ultrasonografik görüntülemeye bazı problemlerle karşılaşılabilir. Genellikle malign olarak yorumlanan mikrokalsifikasyon, kolloid kistlerle karıştırılabilmekte; faringoözofagial divertiküller, trakeal hava kistleri nodül olarak yorumlanabilmektedir. Hastada tiroidit kliniğinin olması ultrasonografi yorumunu etkilemektedir. Paratiroid bezinde hiperplazi gözlenmesi veya paratiroid adenomunu zaman zaman tiroid patolojileri ile karıştırılabilmektedir (92, 93).

Tiroid nodülü tespit edildiğinde, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekip gerekmediği konusunda doğru karar verilebilmesi açısından karakterizasyonun doğru yapılması önemlidir. Gereksiz tıbbi maliyetlerden kaçınılması açısından önem arz

etmektedir ve İİAB'nin yaklaşık %5 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir (16).

### **2.3. TİROİD NODÜLLERİNİN KARAKTERİZASYONU**

Ultrasonografi, tiroid bezi parankim özelliklerinin yanısıra tiroid nodüllerinin sayısı, yerleşim bölgesi ve karakter özelliklerini belirlemede önemli yer tutmaktadır (94). Tiroid US'de boyut, lokalizasyon, yapı, ekojenite, kenar düzeni, halo özelliği, kanlanması ve kalsifikasyonları değerlendirilmektedir. Mikrokalsifikasyon olması, düzensiz veya mikrolobüle yapıda sınır gözlenmesi, belirgin hipoejojenite olması ve nodülün uzunluğunun genişliğinden fazla olması malign karakterizasyon özelliklerini göstermektedir. Bu özellikler yok ise nodül benign olarak değerlendirilmektedir (95). Tek bir ultrasonografi özelliği, İİAB uygulanmasını gerektirecek kadar yüksek bir pozitif prediktif değere (PPV) sahip değildir. Bu nedenle, nodüllerin sonografik incelemesinde spesifite ve özgüllüğünü belirten kılavuzlar yayınlanmıştır (95, 96).

Tiroid nodüllerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, kısmen invaziv olan biyopsi işleminden kaçınılması, gereksiz maliyetlerin önüne geçilmesi ve hastada yaratacak anksiyete ve korkunun önüne geçilmesi için önerilmektedir. Tiroid nodüllerinin radyolojik değerlendirilmesinde doğru bir yaklaşıma ulaşılabilmesi adına "American Thyroid Association (ATA)", "Society of Radiologists in Ultrasound (SRU)" ve "American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)" gibi tıp otoriteleri tarafından rehberler yayınlanmıştır. Bu rehberlerde tiroid nodülünün genişliği ve içeriğinin (solid, kompleks ve kistik) belirtilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Solid nodüller için nodülün ekojenitesi, şekli, sınırları (düzgün, nodüler), intranodüler kalsifikasyonlar ve perinodüler halo varlığı belirtilmelidir (97).

#### **2.3.1. Nodül Sayısı**

Multinodüler guatlarda genellikle multipl nodül nodül bulunması nedeni ile nodüllerin hepsinin belirtilmesi ve ayrıntılı olarak karakterize edilerek tanımlanmasının gerekli olup olmadığı tartışma konusu olmakla birlikte son yapılan çalışmalarda multinodüler tiroid bezindeki malignite riskinin, soliter bir tiroid nodülüne sahip bir bezdeki riskle benzer olduğunu belirtmektedir. Gözlenen her nodül ayrıntılı bir şekilde betimlenmelidir. Benign veya büyük olasılıkla benign olarak

sınıflandırılan nodüller sadece pozisyonları ve boyutları belirtilerek aşırı detaylı açıklamalarından kaçınılması önerilmektedir (98, 99).

### 2.3.2. İç Yapı

Tiroid nodüllerinin içeriği, US ile genellikle kolayca değerlendirilebilir ve bu bilgi ayırıcı tanıda önemli bir yere sahiptir. Nodüller, kistik ve solid bileşenlerin oranına göre sınıflandırılır. Nodül hacminin sıvı kısmı  $\leq$ %10 ise solid, %10 ila %50 arasında ise karışık, çoğunlukla solid %50 ila %90 arasında ise karışık, çoğunlukla kistik, %90'dan fazla ise kistik olarak adlandırılır. Süngerimsi (spongiform) nodüller ise nodül hacminin yarısından fazlasını ince septalarla ayrılmış, birbirine bitişik mikrokistik alanların oluşturduğu özel bir sınıf olarak tanımlanır (100).

Kistik tiroid nodülleri, iç yapısına göre pür kistler veya multiloküle kistler olarak sınıflandırılabilir. Saf kistler, iç septa içermeyen basit yapılar olarak tanımlanırken, multiloküle kistler bir veya daha fazla iç septa içerir. Çoğunlukla solid veya çoğunlukla kistik nodüller ise karmaşık nodüller olarak adlandırılır. Genel olarak saf kistik lezyonlar benign kabul edilirken, multiloküle kistler ve karmaşık nodüller malignite riski taşıyabilir (101).

Saf kistik nodüllerin sıvı içeriği genellikle homojen, anekoik bir yapıya sahiptir. Bu sıvı genellikle kolloidden oluşur ve yoğun kolloid proteinlerin ultrason dalgalarıyla etkileşimi sonucu kuyruklu yıldız artefaktı gibi parlak hiperekojen bulgular oluşabilir. Bu artefaktlar sıvının benign yapısını ayırt etmede yararlıdır. Küçük bir kist içindeki tek bir kuyruklu yıldız artefaktı, kedi gözü artefaktı olarak bilinir (102).

Karışık nodüllerde sıvı içeriği genellikle dejenerasyon veya hemorajiden kaynaklanır. Karışık nodüllerde solid bileşenlerin varlığı dikkatle incelenmelidir. Solid bileşenler iç debris veya canlı dokudan oluşabilir. Canlı dokudan oluşan solid bileşenler malignite riski taşır (%3) ve ileri değerlendirme gerektirir.

Maligniteyi düşündüren ultrasonografik bulgular arasında eksantrik yerleşim, mikrolobüle veya düzensiz sınırlar, solid bileşen içinde mikrokalsifikasyonlar, perinodüler infiltrasyon ve pedikülde santrifugal vaskülarite yer alır. Süngerimsi patern, genellikle benign hiperplastik nodüllerde görülen bir yapıdır. Bu nodüller izo veya hiperekojenik bir genel görünüm sergileyebilir. Süngerimsi nodüllerde görülen

hiperekojen odaklar genellikle septalara veya küçük kistik alanların arka duvarına bağlıdır. Buna karşın, malign mikrokalsifikasyonlar solid stroma içerisinde bulunur ve malignite riskini düşündürür (103-105).

### 2.3.3. Ekojenite

Tiroid nodülünün ekojenitesi değerlendirilirken normal tiroid bezinin parlaklığı referans alınır. Normal tiroid bezi folliküllerdeki yüksek sayıdaki akustik arayüze bağlı olarak homojen hiperekoik ya da hafif parlak olarak izlenir. Ekojenite bu parlak zemine kıyasla daha siyah olması durumunda hipoekoik, daha parlak olması durumunda hiperekoik ve eş parlaklıkta olması halinde ise izoekoik olarak tanımlanır (106). Normal tiroid dokusu, çevresindeki kaslara göre homojen şekilde hiperekojenik ve daha parlaktır. Tiroid nodülünün ekojenitesi, nodülün solid bileşeninin parlaklığı ile tiroid parankimi arasındaki fark göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Nodülün solid bileşeni farklı derecelerde ekojeniteye sahipse, genel nodül ekojenitesi çoğunluğunu oluşturan bileşenin ekojenitesi ile tanımlanmalıdır.

Ekojeniteye göre tiroid lezyonları şu şekilde sınıflandırılabilir. Belirgin şekilde hipoekojenik olanlar bitişik kaslara göre hipoekojeniktir. Hipoekojenik nodül, tiroid parankimine göre hipoekojeniktir. İzoekojenik nodül, tiroid parankimi ile aynı ekojeniteye sahiptir. Hiperekojenik nodül, tiroid parankimine göre daha ekojeniktir. Anekoik görünüm ise sıvı içeren kistik lezyonlarda ses dalgalarını tam olarak ileten bir görünüme sahiptir. Nodül ekojenitesinin sınıflandırılması kistik alanın solid alandan net bir şekilde ayrılmadığı karmaşık nodüllerde ve Hashimoto tiroiditi gibi nodül dışındaki tiroid dokusunun etkilendiği durumlarda zor olabilir. Pür saf kistler, her zaman benign olarak kabul edilir ve anekoik görünümdeydir. Hipoekojenik nodüller, tiroid malignitelerinde nadiren görülür. Hipoekojenitenin, histolojik olarak mikrofolliküler hücresel yapıyı temsil ettiği düşünülür. Buna karşın, makrofolliküler benign nodüllerin ultrason görüntüsü genellikle izoekojenik veya hiperekojeniktir. Hipoekojenite, benign nodüler fibrozisin de tipik bir özelliği olabilir ve benign tiroid lezyonlarının yaklaşık üçte biri hipoekojeniktir. Belirgin hipoekojenite ise malign nodüller için yüksek spesifiteye sahiptir ve bu tür lezyonlara özel dikkat gösterilmelidir (100, 107, 108).

#### 2.3.4. Şekil

Tiroid nodüllerinin şekli, benign ve malign nodülleri ayırt etmede son yıllarda önemli bir tanısal kriter haline gelmiştir. Nodüller şekillerine göre oval, yuvarlak, genişliğinden daha uzun veya düzensiz olarak sınıflandırılabilir.

Oval şekilli nodüller, anteroposterior çapın transvers çaptan daha kısa olduğu durumlarda tanımlanır. Yuvarlak şekilli nodüllerde ise anteroposterior çap transvers çapa eşittir. Bu iki şekil genellikle benign nodüllerde görülmekle birlikte, bu durum malignite olasılığını tamamen dışlamaz. Genişliğinden daha uzun şekil (taller than wide), anteroposterior çapın transvers çaptan daha büyük olduğu nodülleri tanımlar ve bu şeklin malign tiroid nodülleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Düzensiz şekilli nodüller ise ne oval, yuvarlak ne de genişliğinden daha uzun bir şekil gösterir. Düzensiz bir şekil malignite göstergesi olabilir; ancak, tiroidit gibi benign durumlarda da bu şekil görülebilir.

Sonuç olarak, tiroid nodüllerinin şeklinin değerlendirilmesi, malignite şüphesinin artmasına yardımcı olabilir. Ancak bu bulgular, diğer ultrasonografik ve klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmelidir (109, 110). Sferik şekle sahip nodüller (anteroposterior aksın transvers aksa oranı  $>1,5$ ) için kanser riski %18 ifade edilmiştir (111). Tam tersine anteroposterior aksın transvers aksa oranının 2,5'ten fazla olması malignite için %100 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. (91).

#### 2.3.5. Sınır

Tiroid nodüllerinin sınırları, tanımlanma derecesine ve düzenliliğine göre değerlendirilmelidir. Belirgin sınır, normal tiroid dokusuyla net bir ayırım gösterir. Belirsiz sınır, normal tiroid parankimi ile net bir ayırım göstermez. Düzenli sınır, herhangi bir düzensizlik veya kusur olmadan düzgün sınırlara sahiptir. Düzensiz sınır, düzensiz ve kusurlu kenarlara sahiptir, ayrıca iki alt sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar yüzeyde dikenimsi çıkıntı gösteren spiküleli ve birden fazla lobülden oluşan mikrolobüle olarak sınıflandırılmaktadır.

Belirsiz ve düzensiz sınırlar, genellikle maligniteyi düşündüren özelliklerdir. Malign nodüller, çevre tiroid parankimini infiltre ettiği için genellikle belirsiz sınırlara sahip olabilir. Bu nedenle, düzensiz sınırlar ve özellikle mikrolobüle görünüm,

malignite açısından yüksek derecede şüphe uyandırmasına rağmen tiroidit gibi benign durumlarda da görülebilir (99, 112).

Ekstratiroidal yayılım (Extrathyroidal Extension-ETE) ise tiroid sınırını aşma olarak adlandırılabilir (113). Yaygın ETE ise komşu yumuşak doku veya vasküler yapılara açık bir invazyon ile karakterize edilir ve malignitenin oldukça güvenilir bir göstergesi olmasının yanı sıra kötü bir prognostik işarettir. Minimal ekstratiroidal yayılım ise US de tiroid sınırına bitişiklik, kontur çıkıntısı veya tiroidin ekojenik sınırında kayıp varlığıyla şüphelenilebilir ve raporlarken dikkatli olunmalı, özellikle de nodülün genel görünümü benign ise bu bulgu daha temkinli bir şekilde ele alınmalıdır (114).

### **2.3.6. Vaskülarite**

Nodüler guatrda, Doppler görüntüleme, esas olarak nodüler dokunun vaskülaritesini değerlendirmek için kullanılır. Tiroid lezyonlarının vaskülaritesi, Renkli Doppler (CD) ve/veya Güç Doppler (PD) görüntüleme ile değerlendirilebilir (115). CD nodül içindeki kan akışının yönü ve hızı hakkında bilgi verir. PD ise toplam kan akışını gösterir ancak akış hızı hakkında bilgi vermez. Küçük damarlar gibi CD ile tespit edilemeyen kan akışını tespit etmede daha hassastır. Ayrıca, PD açısız bağımlılıktan büyük ölçüde bağımsızdır ve tiroid nodüllerinin vaskülaritesini değerlendirmek için PD'nin tercih edilen yöntem olması önerilir.

Çoğu benign nodülde vaskülarite ya yoktur ya da perinodüler akış vardır. Bu nedenle, vaskülaritenin varlığı maligniteyi mutlaka işaret etmez. Folliküler lezyon olarak sınıflandırılan nodüllerde vaskülaritenin olmaması, malignite olasılığını %20'den %3'e düşürmektedir (116, 117).

### **2.3.7. Kalsifikasyon**

Tiroid nodüllerinde hem benign hem de malign nodüllerde kalsifikasyonlar yaklaşık üçte bir oranında görülebilir. Kalsifikasyonlar, ultrasonografide posterior akustik gölgelenme ile veya olmadan belirgin hiperekojen odaklar olarak tanımlanır. Kalsifikasyonlar, ultrason raporlarında her zaman belirtilmesi gereken üç ana tipe ayrılır. Bunlar mikrokalsifikasyonlar, makrokalsifikasyonlar ve periferik rim kalsifikasyonları (yumurta kabuğu) kalsifikasyonlarıdır (118).

### **2.3.7.1. Mikrokalsifikasyonlar**

Nodül içinde 1 mm'den küçük, punktat hiperekojen odaklar olarak görünür ve posterior akustik gölgelenme göstermez. Mikrokalsifikasyonlar genellikle papiller tiroid kanserinde kalsifiye psammoma cisimciklerini temsil eder ve tiroid kanseri için oldukça spesifik bir bulgudur. Çoğunlukla iyi tanımlanmış malign nodüller içinde görülür (119).

### **2.3.7.2. Makrokalsifikasyonlar**

Posterior akustik gölgelenme oluşturan, kaba ve büyük (>1 mm) kalsifikasyonlardır. Genellikle yaşlı hastalarda veya dejeneratif değişiklikler gösteren eski benign nodüllerde görülür ancak makrokalsifikasyonların, özellikle mikrokalsifikasyonlarla birlikte olması ve hipoekojenik bir nodül içinde bulunması malignite açısından endişe verici olabilir (120).

### **2.3.7.3. Periferik Rim Kalsifikasyonları (Yumurta Kabuğu)**

Nodülü tamamen veya kısmen çevreleyen kalsifikasyonlardır. Bu tür kalsifikasyonlar genellikle benign bir nodülü işaret eder. Ancak, malign nodüllerde de görülebilir, özellikle kalsifikasyonlar tam değilse Periferik rim kalsifikasyonunun kesintiye uğraması, kanserin invazyonunu gösterebileceği için potansiyel olarak endişe verici bir bulgudur ve dikkatle değerlendirilmelidir (120, 121).

### **2.3.8. Kapsül Dışı Yayılım ve Servikal Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi**

Tiroid kapsülüne yakın yerleşmiş nodüllerin kapsül dışı ilişkileri dikkatle incelenmelidir. Ultrasonografi sırasında, nodülün kapsülü deforme edip etmediği veya kapsülü aşarak çevre yapılarına invazyon yapıp yapmadığı gözlemlenmelidir. Tiroid kapsülünün hiperekojenitesinin tümör seviyesinde kesilmesi, kapsül infiltrasyonu olarak tanımlanır (122). Metastatik nodularının ultrasonografik bulguları arasında lenf düğümü boyutunda artış, yuvarlak şekil, ekojenik hilusun yokluğu, artmış ekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonların varlığı ve artmış vaskülarite yer alır. Malign infiltrasyon genellikle lenf düğümlerini oval bir şekilden yuvarlak bir şekle dönüştürür. Malign infiltrasyon genellikle lenf düğümlerini oval bir şekilden yuvarlak bir şekle dönüştürür. Bu şekil değişikliği, kısa aks/uzun aks (S: L) oranındaki artışla, 0.5'in

üzerine çıkan bir değerle tanımlanır. Artmış S: L oranı, yaklaşık %10-15'lik bir yanlış pozitif oranına sahiptir (123).

#### **2.4. MALİGNİTE RİSK SINIFLAMASI OLARAK TIRADS**

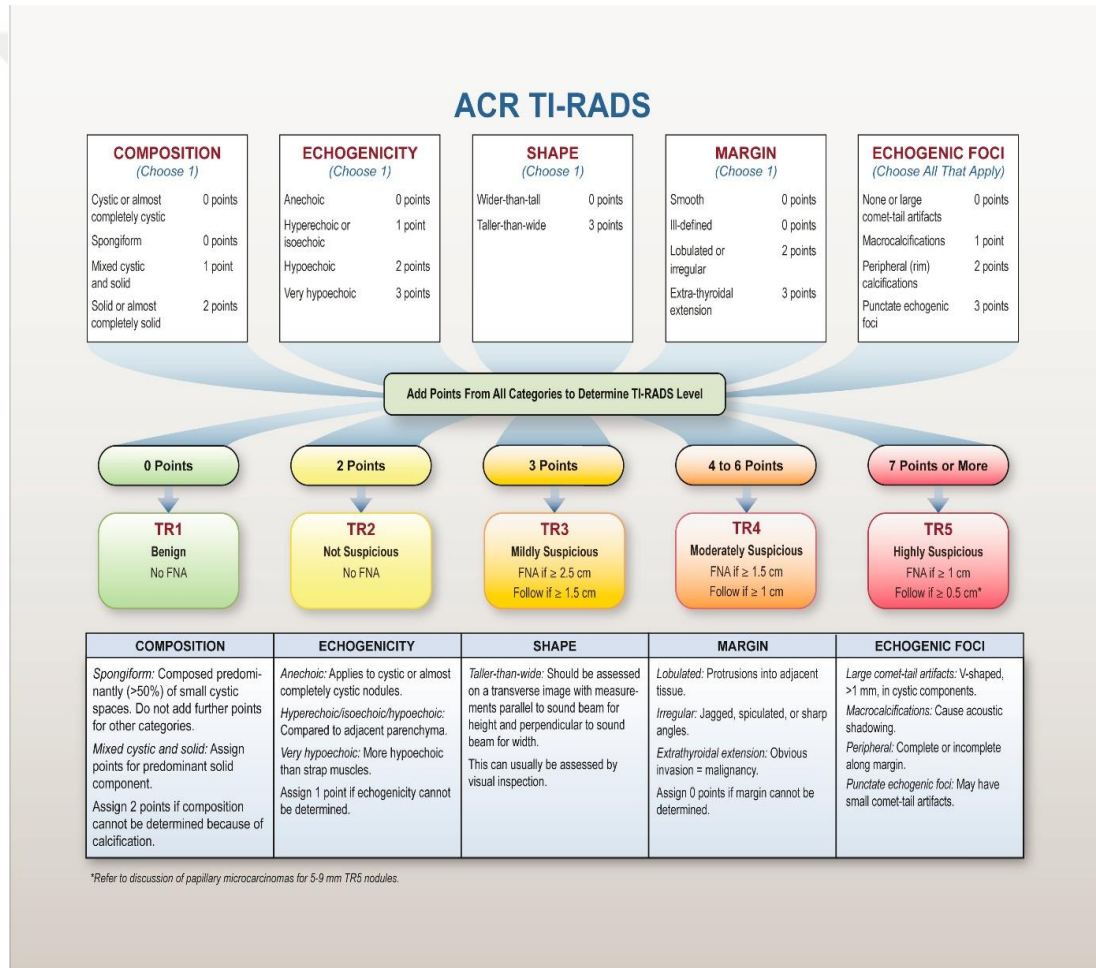
Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) terimi ilk kez Horvath ve arkadaşları tarafından dile getirilmiştir ve bu sistem, Amerikan Radyoloji Koleji'nin Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) sisteminden esinlenilerek oluşturulmuştur. TIRADS skorlaması tiroid ultrasonografi sonuçlarını standardize ederek klinisyenlerin kolayca anlayabileceği bir raporlama sistemi sunmak ve lezyonun US özelliklerine dayalı olarak malignite riskini derecelendirmeyi amaçlamaktadır (124).

Radyoloji uzmanları için tiroid nodüllerini analiz etmeye yönelik daha pratik bir araç geliştirmek ve radyologlarla klinisyenler arasında iletişimi artırmak amacıyla Russ ve arkadaşları bir TIRADS sınıflandırması önermiştir (125). TIRADS, tiroid patolojilerinde yaygın olarak görülen bir dizi ultrasonografi bulgusunun derecelendirilmesine dayanan bir sistemdir ve tiroid nodüllerinin kenarlarının netliği ve düzenliliği, ekojenitesi, eko yapısı ve makro ve mikrokalsifikasyonların varlığı gibi temel özelliklerden oluşarak öznel unsurları azaltmayı amaçlamaktadır.

TIRADS ve çeşitli modifikasyonları, tiroid tümörlerinin tespitinde önemli bir iyileşme sağlamıştır. Avrupa araştırmacıları, Euro-TIRADS (EU-TIRADS) sistemini geliştirmiştir. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ise özelliklerin tanındaki önemine göre sıralandığı alternatif bir model önermiştir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ise daha az sayıda ultrasonografi bulgusuna dayanan ve malignite riskine uygun beş sonografik görüntü paternini içeren bir sistem tavsiye etmiştir. Koreli bilim insanlarının yayınladığı konsensüs bildirisi ve öneriler, Kore Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS) kavramını ortaya koymuştur. Ayrıca, İngiliz Tiroid Derneği (BTA), kendi TIRADS versiyonunu, BTA tiroid nodülü ultrason sınıflandırması olarak yayımlamıştır (126, 127).

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 son olarak TIRADS 5 ise yüksek malignite kuşkusu anlamlı taşır. ACR sisteminde sonografik özellikler taşıdığı önem ölçüsünde tek tek

puan alır ve puanların toplamına göre nihai skor belirlenir. 0 puan TIRADS 1'e, 2 puan TIRADS 2'ye karşılık gelir ve bu nodüllere biyopsi önerilmez. 3 puan alan nodüller TIRADS 3 kategoride değerlendirilirler ve en uzun eksenini 25 mm'nin üzerinde olan TIRADS 3 nodüle İİAB; 15mm'den büyük, 25mm'den küçük TIRADS 3 nodüllere takip önerilir. 4-6 arası puan alan nodüller TIRADS 4 kategorisinde değerlendirilerek en uzun eksenini 15mm'nin üzerinde olan TIRADS 4 nodüle İİAB; 10mm'den büyük, 15mm'den küçük TIRADS 4 nodüllere takip önerilir. 7 ve üzeri puan alan nodüller TIRADS 5 kategoridedirler ve yüksek malignite kuşkusu taşırlar. En uzun eksenini 10mm'nin üzerinde olan TIRADS 5 nodüle İİAB; 5mm'den büyük, 10mm'den küçük TIRADS 5 nodüllere takip önerilir (105).



Şekil 6. ACR-TIRADS Skorum Sistemi (105)

## 2.5. KRONİK İNFLAMASYON

Tarihe bakıldığında insanlar görsel gözlemlere dayanarak inflamasyon kızarıklık (rubor), şişlik (tumor), sıcaklık (calor) ağrı (dolor) ve fonksiyon kaybı

(functio laesa) şeklinde beş ayrı bileşenin varlığında oluştuğunu belirtmişlerdir. Bu belirtilerden ilk dördü, antik Roma döneminde Celsus (M.Ö. 30–38) tarafından tanımlanmış olup son belirti olan fonksiyon kaybı ise, Galen (M.S. 130–200) tarafından eklenmiştir (128).

Sistemik kronik enflamasyon, genellikle akut enfeksiyöz hasar veya patojenle ilişkili moleküler modelin (PAMP) aktive olmadığı durumlarda, hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP) etkisiyle uyarılır. Öte yandan, akut enflamatuvar yanıt, enfeksiyöz hasar ve PAMP'ların tetiklediği bir süreçtir (129). Yapılan araştırmalar, yaşlı bireylerde dolaşımda bulunan sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerinin seviyelerinin yükseldiğini ve enflamasyonla ilişkili genlerin daha yüksek ekspresyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Sistemik kronik enflamasyon, düşük dereceli ancak sürekli bir özellik taşıyarak, uzun vadede etkili olur. Bu süreç, dokular ve organlarda oksidatif stres oluşumunu tetikleyerek ikincil hasarların meydana gelmesine yol açar (130).

### **2.5.1. İnflamatuvar Belirteçler**

#### **2.5.1.1. CRP**

C-reaktif protein (CRP), evrimsel süreç boyunca korunmuş bir proteindir ve artropodlardan insanlara varlığının araştırıldığı her organizmada saptanmıştır. İnsan C-reaktif proteini (CRP), *Streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarından izole edilen C-polisakkaridi (PnC),  $Ca^{2+}$  varlığında çökeltebilen bir plazma proteini olarak tanımlanmaktadır. Bu özellik, CRP'nin patojenleri tanıyabilme ve immun sisteminin aktive edilmesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (131, 132). CRP, kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden oluşan pentraxin ailesine aittir. İnsan CRP molekülü, her biri 206 amino asit içeren beş özdeş, polipeptit alt biriminden oluşur. İnsanlarda CRP geni, bağışıklık sistemi ve hücreler arası iletişimde önemli proteinleri kodlayan, korunmuş bir genetik bölge olan kromozom 1q23 üzerinde yer almaktadır. Plazmada bulunan CRP' nin büyük bir kısmı, karaciğerde sentez edilir. Bu sentez, esas olarak interlökin-6 (IL-6) tarafından düzenlenir. IL-6'nın üretimi ise interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi diğer inflamatuvar sitokinler tarafından arttırılmaktadır (133).

CRP, insanlarda inflamasyon, enfeksiyon veya organ travmalarında akut faz yanıtına oluşturarak 24 ile 72 saat içerisinde 1000 kat kadar artış gösterebilmektedir. CRP, nöronlar, epitel hücreleri, monositler, lenfositler ve düz kas hücreleri dahil birçok hücrede bulunabilmektedir ancak ekspresyonu esas olarak hepatositlerde gerçekleşir ve bu durum, inflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6) artışıyla artmaktadır. Yapılan çalışmalarda CRP ekspresyonu, aterosklerotik plak instabilitesi ve olgunlaşmamış mikrodamarların oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. CRP' nin yalnızca inflamatuvar yanıtın bir üyesi değil, aynı zamanda kardiyovasküler patolojilerin progresyonunda önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (134).

### **2.5.1.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)**

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), periferik kanda kolaylıkla ölçülebilen nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki basit bir şekilde hesaplanabilmektedir. Bu biyobelirteç, immun sistemde enfeksiyonlara karşı ilk savunmayı sağlayan doğal bağışıklık hücreleri olan nötrofilleri hem de edinilmiş immun yanıtta görev alan lenfositleri içermektedir. Nötrofiller, kemotaksis, fagositoz, reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve granüler proteinlerin salınımı ile enfeksiyonlara karşı savaşmaktadır ve sitokin üretimi yoluyla diğer bağışıklık hücrelerini aktive eder ve doğal bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) te ana hücreler olarak görev yapmaktadırlar. Bu süreçte nötrofiller, dendritik hücreler, B hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri ve T hücreleri gibi diğer bağışıklık hücrelerini aktive ederek bağışıklık yanıtını güçlendirir.

Yüksek NLO, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, akut serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, travma, kanser, cerrahi operasyon sonrası gelişen komplikasyonlarda gözlenebilmektedir. Doku hasarı ve SIRS'in aktive olmasıyla birlikte nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile gerçekleşmektedir. Enfeksiyonun erken döneminde nötrofiller, inflamatuvar yanıtı yönlendirerek ve apoptozu baskılayarak dolaşımda daha uzun süre aktif kalmaktadırlar (135). Kronik inflamasyon, kemik iliğinden granülositik miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerin (MDSC) salınımını tetiklemektedir ve bu hücreler, toplam periferik beyaz kan hücresi (WBC) popülasyonunun %10'una kadar ulaşabilir ve lenfositlerin sayısını ve fonksiyonlarını azaltmaktadır. Ayrıca, dolaşımdaki yüksek nötrofil seviyeleri, T-lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin aktivitesinin

azalmasıyla ilişkilidir. Bu bulgular, kronik inflamasyonun bağışıklık sisteminin doğal ve edinilmiş bileşenleri üzerindeki baskılayıcı etkilerini ve bu süreçlerin bağışıklık yanıtını nasıl şekillendirdiğini ortaya koymaktadır (136, 137).

NLO, kapsamlı bir şekilde incelenmiş iskemik inme (138), serebral hemoraji (139), majör kardiyak hadiseler (140), sepsis ve enfeksiyöz hastalıklar (141) ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kanser hastalarında ise yüksek NLO, genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma, enfeksiyonlar, aktif kemoterapötik ilaçların kullanımı ve romatoid artrit gibi otoimmünite ilişkili hastalıklarla görülmektedir. Bu durumlar, immun sisteminin adaptasyon cevabını baskılayarak lenfosit sayısını düşürebilir (142, 143).

#### **2.5.1.3. Lenfosit/Monosit Oranı (LMO)**

Monositler ve lenfositler, tümörlerin inflamatuvar yanıtı arttırması sebebi ile tümör karşıtı immun yanıtı gösteren tanı mediyatörlerdir. Lenfosit/monosit oranının düşük gözlenmesi yapılan çalışmalarda kolorektal, baş boyun, hepatoselüler, meme ve pankreas gibi solid organ tümörlerinde ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), hodgkin lenfoma (HL) olmak üzere hematolojik malignitelerde kötü prognoz ve sağkalım oranında düşüklük ile ilişkili olduğu gözlenmektedir (144, 145). Lenfosit/monosit oranının (LMO), belirsiz tiroid nodülü olan hastalarda tiroid kanserini tanımlamada belirgin bir doğrulukla kullanılabileceği gösterilmiştir ve tiroid nodüllerinin malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelini desteklemektedir (146).

#### **2.5.1.4. Platelet/Lenfosit Oranı (PLO)**

Platelet lenfosit oranı (PLO), hemogram parametrelerinden elde edilen inflamatuvar indekslerden birisi olup inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hadiseler ve kanserlerde dikkate alınması gereken bir klinik öneme sahip bir belirteçtir (147). Trombosit granüllerinde depolanan kemokinler ve sitokinler, trombosit aktivasyonu ile birlikte hızlı salınım gösterirler. Aktive olmuş trombositler, aterosklerotik plakların rüptürü veya endotel hücre erozyonuna yanıt olarak trombus oluşumunu tetikler. Bu süreç, aterotrombotik hastalıkların gelişimini destekler ve

özellikle kardiyovasküler olayların patofizyolojisinde önemli bir yer tutar (148). PLO özellikle inflamasyon düzeyi hakkında bilgi vererek kardiyovasküler hastalıkları risk sınıflamasında, inflamatuvar bozukluklar için tanıda etkili ve prognostik öneme sahip bir belirteçtir (149).

#### **2.5.1.5. CRP /Albümin Oranı (CAO)**

Düşük serum albümin ve yüksek CRP düzeyleri şiddetli hastalık aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Ülseratif kolit ve inflamatuvar barsak hastalıkları üzerine yapılan çalışmalarda, yüksek gözlenen CRP albümin oranlarının kortikosteroid ve anti-tümör nekroz faktör-alfa (anti-TNF  $\alpha$ ) tedavilerine yanıtızlık, kolektomi riskinde artışla korelasyon gösterdiği gözlenmiş olup inflamasyon şiddeti ve tedavi yanıtını öngörme konusunda önemli belirteçler olduğunu göstermektedir (150, 151). Sepsis ve hepatobiliyer hastalıklar üzerine yapılan yüksek CRP albümin oranı kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (152, 153).

#### **2.5.1.6. Platelet/ Albümin Oranı (PAO)**

Platelet/Albümin Oranı (PAO), hastanın inflamatuvar ve nutrisyonel durumun değerlendirmesini yansıtan, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir (154) . Albüminin negatif akut faz reaktanı olduğu olması sebebiyle PAO değerinin inflamatuvar hastalıklarda artış göstermesi beklenmektedir. Çeşitli çalışmalar, PAO'nun akciğer kanseri, hepatosellüler kanser, pankreas kanseri ve kolanjiokarsinom gibi bazı kanser türlerinde bağımsız prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (155-157).

#### **2.5.1.7. Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII)**

Sistemik immun inflamasyon indeksi trombosit sayısının nötrofil sayısı ile çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Yapılan birçok çalışma SII'nin hiperlipidemi, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği gibi durumlarla ilişkisini göstermiştir. İnflamasyona bağlı fizyolojik yanıtta nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma ve kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositer serinin proliferasyonunda artışa bağlı olarak trombosit sayısında artış gözlenmektedir. SII, tüm bu parametreleri içermekte olup inflamasyon ve immünte dengesi hakkında bilgi vermektedir (158, 159).

### 2.5.1.8. Pan İmmun İnflamasyon Değeri (PID)

Pan immün inflamasyon değeri (PID), nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit sayımlarını içeren immünite ve inflamatuvar yanıtın çok yönlü değerlendirilmesi sağlayan bir biyobelirteçtir. İlk defa Fuca ve ark. tarafından yapılan çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde yeni bir prognositik belirteç olarak olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (160). PID, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve monosit sayısının çarpımın lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilmektedir. Miyokard enfarktüsü (161), hipertansiyon (162), malignite (163), anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit , idiyopatik pulmoner fibrozis (164) ve pan immün inflamasyon değeri arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda kötü prognozu belirlemede umut vaat eden, ucuz, klinik pratiğe uyumlu bir prognositik marker olduğunu göstermektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için T.C Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.07.2024 tarih ve 2024/4 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TİPİ

Araştırmamız tek merkezli olarak 01.06.2018 ve 05.06.2024 tarihleri arasında T.C Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları poliklinikleri ve Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniklerine başvuran hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışma retrospektif ve analitik bir çalışmadır. Hastaların rutin tanı ve tedavi sürecinde kaydedilen bilgileri, hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif tarandı. Çalışmaya katılan kişilerin demografik verileri, epikriz notları, doktor notları, komorbid hastalıkları, laboratuvar sonuçları, ultrasonografik bulguları incelendi.

#### 3.3. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya 411 kişi dahil edildi. Tiroid nodülü olan kişiler (n=290) hasta grubu ve tiroid nodülü olmayan kişiler sağlıklı kontrol grubu (n=121) olarak iki gruba ayrıldı.

✓ Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir;

Çalışmaya 18-65 yaş arası olan hastalar

Herhangi bir sebeple tiroid nodülü saptanan hastalar

Radyolojik ve laboratuvar tetkiklerini tamamlamış hastalar dahil edildi.

✓ Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıdaki gibidir;

Gebelik durumu,

Malignite (solid organ tümörü veya hematolojik malignite) tanısı olanlar

Son 6 ay içerisinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık geçiren hastalar

Romatolojik hastalığı olanlar

Otoimmün hastalığı olanlar

Akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar

İnflamasyon belirteçlerini etkileyebilecek immünsuprese ilaç kullanımı olanlar

Kontrolsüz diyabeti olanlar dahil edilmedi.

### **3.4. MATERYAL VE METOD**

Çalışmaya 01.06.2018 ve 05.06.2024 tarihleri arasında T.C Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları poliklinikleri ve Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniklerine başvuran ve tiroid nodülü saptanan 290 hasta dahil edildi. Bu tiroid nodülü olan 290 hastanın 234'ü kadın (%80,7) ve 56'sı erkek (%19,3) olarak gözlemlendi. Kontrol grubuna dışlama kriterlerine uygun olan, tiroid ultrasonografisinde nodül ve tiroidit bulgusu saptanmayan sağlıklı 121 birey dahil edildi. Bu tiroid nodülü olmayan 121 bireyin 93'ü (%76,9) kadın ve 28'si (%23,1) erkek olarak gözlemlendi. Hastalarda tiroid ultrasonografi ile toplam 554 tiroid nodülü görüntülendi.

Bu çalışmada, skorlamada yer alan her alt grup dahil olmak üzere tiroid nodül karakterizasyonu ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmesi amaçlandı.

#### **3.4.1. Laboratuvar Analiz**

Tiroid nodülü olan hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, tiroid nodülü retrospektif olarak analiz edildi. Laboratuvar değerleri glukoz, üre, kreatinin, tahimini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), kan üre azotu (BUN), sodyum, potasyum, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transferaz (AST), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4),

c-reaktif protein (CRP), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin düzeyi serum ve plazmadan ölçüldü,

Hastaların ve kontrol grubunun nötrofil / lenfosit oranı (NLO), platelet / lenfosit oranı (PLO), CRP / albümin oranı (CAO), platelet / albümin oranı (PAO) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), pan immün inflamasyon değeri (PID) değerleri hesaplandı.

NLO, PLO ve Sİİ 'nin formülleri aşağıda verilmiştir:

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO): Mutlak Nötrofil Sayısı / Mutlak Lenfosit Sayısı Oranı

Lenfosit/Monosit Oranı (LMO): Mutlak Lenfosit Sayısı/Monosit Sayısı

Platelet Lenfosit Oranı (PLO): Mutlak Platelet Sayısı / Mutlak Lenfosit Sayısı

CRP /Albümin Oranı (CAO): CRP değeri / Albümin Düzeyi Oranı

Platelet/Albümin Oranı (PAO): Mutlak Platelet Sayısı /Albümin düzeyi

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII): Trombosit sayısı × Nötrofil Sayısı / Lenfosit Sayısı

Pan immün inflamasyon değeri (PID): (Nötrofil sayısı x Platelet sayısı x Monosit sayısı) /Lenfosit sayısı)

### 3.4.2. Görüntüleme

Tiroid ultrasonografik muayenesinde 10 MHz transduser probalar ile transvers ve longitudinal görüntüler incelendi. US raporları geriye dönük olarak incelendi. Tiroid nodüllerin boyutu, lokalizasyonu, yapısı, ekojenitesi, kenar düzeni, halo özelliği, kanlanması ve kalsifikasyonları retrospektif olarak değerlendirildi. ACR-TIRADS uluslararası sınıflamasına göre kategorize edildi. Birden fazla nodülü olan hastalarda dominant olan nodül çalışmaya dahil edildi. Radyoloji raporunda ACR-TIRADS skorlaması elde edilemeyecek tanımlayıcı bilgisi olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. ACR-TIRADS skorlaması baz alınarak göre nodülün yapısı için 0 ila 2 puan; ekojenite, şekil ve kenar boşluğu için her biri 0 ila 3 puan ve ekojenik odak

kategorisinden 0 ila 3 puan arasında puan verildi. ACR-TIRADS skorlamasına uyularak TR1 (iyi huylu, normal tiroid dokusu), 0 puan; TR2 (şüpheli değil), 2 puan; TR3 (hafif şüpheli), 3 puan; TR4 (orta derecede şüpheli), 4 ila 6 puan ve TR5 (çok şüpheli),  $\geq 7$  puan olacak şekilde sınıflandırma yapıldı.

### 3.4.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS v.25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum-%25-%50-%75 quartiller) olarak, kategorik değişkenler ise frekans (n) ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram, steam-leaf, saçılım ve box-plot grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-smirnov Testi, Shapiro Wilk Testi, Skewness, Kurtosis) incelendi.

Normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilen kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise iki alt gruba sahip olan değişkenlerde non parametrik testlerden Mann Whitney U Testi, ise ikiden fazla alt gruba sahip olan değişkenlerde non parametrik testlerden Kruskal Wallis H-Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin kategorik değişkenler ile kıyaslanmasında ise Pearson Chi-Square (Ki-Kare) Testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasında normal dağılım gösteren devamlı değişkenler Student-t testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için sürekli değişkenlerle sürekli değişkenleri kıyaslanmasında ise Non Parametrik Korelasyon – Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (Tip 1 Hata düzeyi)  $p < 0.05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Tiroid nodülü olan 290 hastanın 234'ü kadın (%80,7) ve 56'sı erkek (%19,3) olarak gözlemlendi. Tiroid nodülü olmayan 121 bireyin 93'ü (%76,9) kadın ve 28'si (%23,1) erkek olarak gözlemlendi (Tablo 1). Çalışmaya dahil olan olgular 19-65 yaş aralığında dağılım gösterdi ve hasta grubunda yaş ortalaması  $43,02 \pm 11,75$  yıl ve kontrol grubunda  $33,46 \pm 9,69$  yıl olarak belirlendi (Tablo 2). Tiroid nodülü olan grupta yaş ortalaması, nodülü olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo 3). Çalışmaya dahil olan tüm olguların %79,6'sı ( $n=327$ ) kadın ve %20,4 ( $n=84$ )'si erkek gözlemlendi. Tiroid nodülü olan grubun %80,7'si kadın ( $n=234$ ) ve %19,3'si erkek ( $n=56$ ); kontrol grubunun %76,9'sı ( $n=93$ ) kadın ve %23,1'si ( $n=28$ ) erkek olarak dağılım gösterdi (Tablo 1). Hastalarda tiroid ultrasonografi ile toplam 554 tiroid nodülü görüntülendi.

Tüm olguların %8,5' inde HT, %10,9' unda Tip 2 DM, %3,4 solunum sistemi hastalığı, %2,9' unda hiperlipidemi, %12,7' sinde anemi ve %1,9' unda aterosklerotik kalp hastalığı mevcuttu (Tablo 8).

Tiroid nodülü olan grup ile tiroid nodülü olmayan kontrol grubu arasında, serum glukoz, üre, kreatinin, eGFR, BUN, sodyum, potasyum, albümin, ALT, AST, TSH, sT4, CRP düzeyleri istatistiksel açıdan fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 9).

İnflamatuvar belirteçler olan CRP, NLO, LMO, PLO, PAO, CAO, SII, PID değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında CRP ( $p=0,005$ ) ve CAO ( $p=0,011$ ) değişken parametreleri tiroid nodülü olan grupta, nodülü olmayan gruba göre, istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksek gözlemlendi (Tablo 10).

Hasta grubunda kadın ve erkek için cut off yaş değeri 45 olarak belirlendi. Her iki cinsiyette yaş ve tiroid nodül sayısı değişkeni arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Erkek için  $p = 0,481$  Kadın için  $p = 0,978$ ) (Tablo 4).

Her iki cinsiyette dominant nodül toplam puanı ACR-TIRADS skoruna uygun olarak karşılaştırıldığında erkek cinsiyette ortalama nodül puanı  $2,89 \pm 1,83$ , kadın cinsiyette  $3,46 \pm 1,83$  olarak hesaplandı. Kadın cinsiyette nodül toplam puanı istatistiki olarak yüksek gözlemlendi ( $p = 0,008$ ) (Tablo 5). ACR-TIRADS skorlamasında TR1+TR2 düşük riskli ve İİAB önerilmeyen (0-2 puan) tek grup ve TR3+TR4+TR 5 yüksek riskli

ve İİAB önerilen (3 puan ve üzeri) grup olarak kategorize edildi. İİAB önerilen ve önerilmeyen grup arasında inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında; İİAB önerilen grupta (3 puan ve üzeri) Lenfosit/Monosit Oranı (LMO) istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksek gözlemlendi ( $p=0,026$ ) (Tablo 14).

ACR-TIRADS skorlamasının her kategorisi (iç yapı, ekojenite, şekil, kenar özelliği, ekojen odak) inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldı. İç yapı için düşük risk puanı, kistik ya da neredeyse tümüyle kistik 0 puan, süngerimsi 0 puan ve mikst kistik ve solid 1 puan; yüksek risk ise solid ya da neredeyse tümüyle solid 2 puan olarak belirlendi. İç yapı düşük ve yüksek riskli gruplar arasında, inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 15). Tiroid nodül ekojenitesi için düşük risk puanı, anekoik 0 puan ve izo ya da hiperekoik 1 puan; yüksek risk puanı ise hipoekoik 2 puan ve belirgin hipoekoik 3 puan olarak belirlendi. Ekojenite riski düşük ve yüksek gruplar arasında, inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 16). Tiroid nodül şekil için düşük risk 0 puan, genişlik uzunluktan fazla ve yüksek risk 3 puan, uzunluk genişlikten fazla olarak tanımlandı. Şekil açısından düşük ve yüksek riskli gruplar arasında, inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 17). Tiroid nodülünde ekojen odak yani kalsifikasyon değerlendirmesinde düşük ve yüksek gruplar arasında inflamatuvar belirteçler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 19). Gruplar arasında normal dağılım olmadığı için Mann Whitney U testi yapıldı. Grup sayısı yetersiz olduğu için anlamlı fark bulunmadı.

Kenar özelliği için, düzgün 0 puan ve belirsiz 0 puan düşük risk; lobüle/düzensiz 2 puan ve ekstratiroidal yayılım 3 puan yüksek risk puanlamaları belirlendi. Tiroid nodül kenar düzensizlik puanı yüksek olan grupta, düşük puanlı gruba göre, NLO değeri ( $2.05\pm 1.10$ 'e karşı  $5,61\pm 13,51$ ) istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ; %95 CI= $1,9-5,21$ ). Kenar düzensizlik puanı yüksek grupta SII değeri, düşük puanlı gruba göre, istatistiksel anlamlı yüksek ( $571,39\pm 345,37$ 'e karşı  $1500,15\pm 3638,92$ ) bulundu ( $p<0,001$ , %95 CI= $474,64-1382,87$ ). Kenar düzensizlik puanı yüksek olan grupta yine PID, düşük puanlı gruba göre ( $339,85\pm 285,67$ 'e karşı  $661,52\pm 1442,15$ ), anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,004$ , %95CI= $101,03-542,34$ ) (Tablo 18). Anlamlı çıkan sonuçlar için Pearson korelasyon analizi gerçekleştirildi. Kenar

özelliği ile NLO ( $r=0,25$ ,  $p=0,001$ ), SII ( $r=0,213$ ,  $p=0,001$ ), PID ( $r=2,61$ ,  $p=0,011$ ) arasında pozitif korelasyon izlendi (Şekil 7).

Tiroid nodülü olan grupta, nodüller en ve boy uzunluğuna göre gruplara ayrıldı. Eni  $<10$  mm altında uzunluğa sahip nodüller ile  $\geq 10$  mm ve üzeri olan nodüller inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldı. Eni  $\geq 10$  mm ve üzeri olan nodüllerde,  $<10$  mm altı nodüllere göre, LMO ( $4,11\pm 1,4$ 'e karşı  $4,49\pm 1,55$ ;  $p=0,04$ ) ve PAO değeri ( $58,06\pm 12,38$ 'e karşı  $63,78\pm 17,68$ ;  $p=0,002$ ) anlamlı yüksekti. Anlamlı çıkan sonuçlar için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tiroid nodülü eni  $\geq 10$  mm ve üzeri ile LMO ( $r=0,143$ ,  $p=0,25$ ) ve PAO ( $r=0,138$ ,  $p=0,030$ ) değerleri arasında pozitif düşük korelasyon saptandı (Tablo 12).

Boyu  $<10$  mm altına sahip nodüller ile  $\geq 10$  mm ve üzeri olan nodüller inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldı. Tiroid nodülün boyu  $\geq 10$  mm ve üzeri olan grupta,  $<10$  mm altı olan gruba göre, PAO ( $58,56\pm 13,34$  vs  $65,14\pm 17,63$ ) istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,002$ ). Anlamlı çıkan sonuçlar için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tiroid nodül boyu  $\geq 10$  mm ve üzeri olan grup ile PAO arasında düşük pozitif korelasyon izlendi ( $r=0,165$ ,  $p=0,010$ ) (Tablo 13).

**Tablo 1.** Her iki grupta cinsiyet dağılımı

		GRUP					
		Nodülü Olan		Nodülü Olmayan		Toplam	
		Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	56	19,3%	28	23,1%	84	20,4%
	Kadın	234	80,7%	93	76,9%	327	79,6%
	<b>Toplam</b>	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%

n=sayı %=yüzdelik p=0,380

**Tablo 2.** Her iki grupta yaş dağılımı

		<b>n</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Medyan</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>p</b>
<b>Nodülü Olan</b>	Yaş	290	43,02 ± 11,75	44,00	19,00	65,00	
<b>Nodülü Olmayan</b>	Yaş	121	33,46 ± 9,69	33,00	20,00	65,00	<0,001
<b>Toplam</b>	Yaş	411	40,21±11,99	40,00	19,00	65,00	

n=sayı SS=Standart Sapma Min.= minimum Maks. = maksimum

**Tablo 3.** İki grubun yaş ortalamalarının karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>GRUP</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	<b>Nodülü Olan</b>	290	43,03±11,75	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Nodülü Olmayan</b>	121	33,46±9,69	

n=sayı SS=Standart sapma p<0,05

Yaş değişkeni ile tiroid nodülü Mann-Whitney U Testi seçilerek analizlere devam edildi. Tiroid nodülü olan grupta (43,02±11,75 yıl) yaş ortalaması, tiroid nodülü olmayan gruba (33,46±9,69 yıl) göre istatistiki açıdan anlamlı fark saptandı (p<0,001).

**Tablo 4.** Kadın ve erkeklerin yaşa göre tiroid nodülü sayılarının karşılaştırılması

<b>Değişken</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Yaş Grubu</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>p</b>
<b>Nodul sayısı</b>	<b>Erkek</b>	≤45 yaş	29	1,31	±0,60	0,481
		>45 yaş	27	1,41	±0,64	
	<b>Kadın</b>	≤45 yaş	131	1,27	±0,56	0,978
		>45 yaş	103	1,26	±0,50	

45 yaş sınır alınarak, kadın ve erkek ilk nodül sayısı açısından Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı. 45 yaş sınırı ile kadın ve erkek arasında ilk nodül sayısı açısından fark saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 5.** Çalışmaya dahil edilen dominant nodüllerin cinsiyet ve ACR-TIRADS skorlamasına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Nodül Durumu	N	Ortalama ± SS	p
	Nodül Sayısı	Erkek	56	1,00 ± 0,00
Kadın		234	1,01 ± 0,11	
Nodül Toplam Puan	Erkek	56	2,89 ± 1,83	<b>0,008</b>
	Kadın	234	3,46 ± 1,64	

Nodül sayısı açısından, kadın (1,01±0,11) ve erkek (1,00±0,0) arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Nodül toplam puanı kadın hastalarda (3,46±1,34), erkek hastalara (2,89±1,83) göre anlamlı yüksek bulundu (**p=0,008**).

**Tablo 6.** Tiroid toplam nodül skoru ve cinsiyet değişkeninin karşılaştırılması

	Cinsiyet						p	
	Erkek		Kadın		Toplam			
	N	%	N	%	N	%		
Nodul	0-2 puan	17	30,4%	45	19,2%	62	21,4%	<b>0,013</b>
	3 puan	20	35,7%	56	23,9%	76	26,2%	
Toplam Puan	4-6 puan	16	28,6%	124	53,0%	140	48,3%	
	≥7 puan	3	5,4%	9	3,8%	12	4,1%	
	Toplam	56	100,0%	234	100,0%	290	100,0%	

Not: (%=Sütun yüzdesi)

Tiroid toplam nodül puanı kadın ve erkek cinsiyet farkı açısından Pearson Chi Square (Ki-Kare Testi) testi ile karşılaştırıldı. Test sonrası anlamlı çıkan sonuçlar için rezidüel değerler (Z skoru) üzerinden ki-kare ve her grup için ayrı p değerleri hesaplandıktan sonra Bonferonni düzeltmesi yapılarak anlamlılık düzeyleri kıyaslandı. “Cinsiyet” değişkeni ile “Nodül Toplam Puanı” değişkeni arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,013$ ). Nodül Toplam Puanı değişkeni için; “4-6 puan”

grubu için “Kadın” oranı (n=124, %53,0), erkek oranına göre (n=16, %26,6), istatistiki açıdan daha yüksek olarak saptandı.

**Tablo 7.** Tiroid nodül skoru ve yaş değişkeninin karşılaştırılması

Değişkenler	Nodül Toplam Puanı	N	Sıra ortalaması	Ortalama ± SS	p
Yaş	0-2 Puan	62	125,98	40,02±12,783	0,114
	3 puan	76	143,24	42,76±11,140	
	4-6 Puan	140	152,86	44,14±11,647	
	≥7 Puan	12	174,71	47,42±8,458	

N=sayı ss: standart sapma

Yaş değişkeni ile tiroid nodül toplam puanı değişkeni arasındaki fark Kruskal Wallis H-Test ile karşılaştırıldı. Yaş değişimi ile tiroid toplam nodül puanı arasında istatiki anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8.** İki grubun kronik hastalık dağılımı

		GRUP					
		Nodülü Olan		Nodülü Olmayan		Total	
		Sayı(n)	%	Sayı(n)	%	Sayı(n)	%
<b>HT</b>	Yok	260	89,7%	116	95,9%	376	91,5%
	Var	30	10,3%	5	4,1%	35	8,5%
	Total	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%
<b>Tip 2 DM</b>	Yok	249	85,9%	117	96,7%	366	89,1%
	Var	41	14,1%	4	3,3%	45	10,9%
	Total	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%
<b>SSH</b>	Yok	280	96,6%	117	96,7%	397	96,6%
	Var	10	3,4%	4	3,3%	14	3,4%
	Total	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%
<b>HL</b>	Yok	280	96,6%	119	98,3%	399	97,1%
	Var	10	3,4%	2	1,7%	12	2,9%
	Total	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%
<b>ANEMİ</b>	Yok	287	99,0%	120	99,2%	407	99,0%
	Var	3	1,0%	1	0,8%	4	1,0%
	Total	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%
<b>ASKH</b>	Yok	283	97,6%	120	99,2%	403	98,1%
	Var	7	2,4%	1	0,8%	8	1,9%
	Total	290	100,0%	121	100,0%	411	100,0%

HT=Hipertansiyon Tip 2 DM=Tip 2 diyabetes mellitus SSH=Solunum sistemi hastalığı

HL=Hiperlipidemi ASKH=Aterosklerotik kalp hastalığı

n=sayı %=yüzdellik

Tüm olguların %8,5' inde HT, %10,9' unda Tip 2 DM, %3,4 solunum sistemi hastalığı, %2,9' unda hiperlipidemi, %12,7' sinde anemi ve %1,9' unda aterosklerotik kalp hastalığı gözlemlendi.

**Tablo 9.** Her iki grupta laboratuvar belirteçlerinin dağılımı

GRUP	Ortalama±SS	Min.	Maks.	p	
Nodülü Olan (n=290)	Yaş(yıl)	43,02±11,75	19,00	65,00	p>0,05
	Glukoz mg/dl	97,63±16,54	70,00	197,00	
	BUN mg/dl	13,77±6,95	0,52	65,80	
	Üre mg/dl	27,34±9,83	10,30	61,30	
	Kreatinin mg/dl	0,7±0,21	0,34	3,34	
	eGFR ml/dk	104,49±17,90	10,60	147,00	
	Na mmol/L	139,68±1,90	133,00	145,00	
	K mmol/L	4,48±0,36	3,30	5,80	
	Albümin g/dL	4,60±0,29	3,66	5,63	
	ALT U/L	18,61±9,30	6,00	77,00	
AST U/L	18,57±6,48	5,00	56,00		
TSH mIU /l	3,04±4,68	0,01	61,40		
T4 ng/dL	1,34±0,49	0,46	5,35		
Nodülü Olmayan (n=121)	Yaş(yıl)	33,46±9,69	20,00	65,00	p>0,05
	Glukoz mg/dl	93,88±19,80	70,00	234,00	
	BUN mg/dl	12,08±4,93	5,51	29,10	
	Üre mg/dl	26,98±24,88	11,80	278,00	
	Kreatinin mg/dl	0,71±0,15	0,34	1,21	
	eGFR ml/dk	115,67±13,37	80,00	153,00	
	Na mmol/L	139,24±1,81	133,00	144,00	
	K mmol/L	4,48±0,33	3,40	5,25	
	Albümin g/dL	4,6±0,37	3,42	5,64	
	ALT U/L	17,1±10,35	4,00	66,00	
AST U/L	18,2±6,19	8,00	48,00		
TSH mIU /l	3,6±8,36	0,01	91,04		
T4 ng/dL	1,38±0,47	0,25	3,90		

n = sayı Min.=minimum

Maks. =maksimum

Tiroid nodülü olan grup ile tiroid nodülü olmayan kontrol grubu arasında, serum glukoz, üre, kreatinin, eGFR, BUN, sodyum, potasyum, albümin, ALT), AST, TSH, sT4, CRP düzeyleri istatistiksel açıdan fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 10.** Her iki grupta inflamatuvar belirteçlerin dağılımı ve ortalamaları

<b>İnflamatuvar Belirteçler</b>	<b>Nodül Durumu</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama± SS</b>	<b>p</b>
<b>Yaş(yıl)</b>	Nodülü Olan	290	43,03±11,5	<b>&lt;0,001</b>
	Nodülü Olmayan	121	33,46±9,69	
<b>CRP</b>	Nodülü Olan	257	5,98±16,88	<b>0,005</b>
	Nodülü Olmayan	109	3,75±8,07	
<b>NLO</b>	Nodülü Olan	290	2,24±3,26	0,789
	Nodülü Olmayan	121	2,00±0,84	
<b>LMO</b>	Nodülü Olan	290	4,24±1,49	0,982
	Nodülü Olmayan	121	4,15±1,19	
<b>PLO</b>	Nodülü Olan	290	132,25±623	0,768
	Nodülü Olmayan	121	127,69±368	
<b>PAO</b>	Nodülü Olan	276	59,93±14,55	0,291
	Nodülü Olmayan	113	61,38±14,22	
<b>CAO</b>	Nodülü Olan	247	1,34±3,91	<b>0,011</b>
	Nodülü Olmayan	103	0,86±1,83	
<b>SII</b>	Nodülü Olan	290	619,43±89,76	0,603
	Nodülü Olmayan	121	565,48±267,61	
<b>PID</b>	Nodülü Olan	290	356,49±428,04	0,311
	Nodülü Olmayan	121	348,66±236,33	

CRP=C reaktif protein NLO=nötrofil/lenfosit oranı LMO=lenfosit/monosit oranı  
PLO=platelet/lenfosit oranı PAO=platelet/albumin oranı CAO=CRP/albumin oranı  
SII=sistemik inflamasyon indeksi PID=pan immün inflamasyon değeri  
n=sayı SS=standart sapma p<0,05

Tiroid nodülü olan grup ve olmayan grup yaş, CRP, NLO, LMO, PLO, PAO, CAO, SII ve PID değerleri açısından Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. CRP değeri, tiroid nodülü olan grupta (5,98±16,88 mg/dl) nodülü olmayan gruba (3,75±8,07 mg/dl) göre istatistiksel yüksek saptandı (p=0,005). CAO değeri, tiroid nodülü olan grupta (1,34±3,91) nodülü olmayan gruba (0,86±1,83) göre istatistiksel yüksek saptandı (p=0,011).

**Tablo 11.** Çalışmaya alınan dominant tiroid nodüllerinin genel özellikleri

Değişken	Ortalama ± SS	Medyan	Minimum	Maksimum
<b>Nodül sayısı (n=290)</b>	1	1	1	2
<b>En(mm)</b>	9,43 ± 8,00	7,00	1,00	54,00
<b>Boy(mm)</b>	7,32 ± 6,58	5,50	1,30	50,00
<b>İç yapı</b>	1	2	0	2
<b>Ekojenite</b>	1	2	0	3
<b>Şekil</b>	0	0	0	3
<b>Kenar Öz.</b>	0	0	0	3
<b>Ekojen Odak</b>	0	0	0	3

n=sayı SS=standart sapma

**iç yapı:** 0 kistik ya da tümüyle kistik /süngerimsi 1: mikst kistik ve solid 2: solid/tümüyle solid

**ekojenite:** 0: anekoik 1: izo/hiperekoik 2: hipoeoik 3: belirgin hipoeoik

**şekil:** 0: wider than tall 3: taller than wide

**kenar özelliği:** 0: düzgün/belirsiz 2: lobule/düzensiz 3: ekstratiroideal yayılım

**ekojen odak:** 0: yok/kuyruklu yıldız artefaktı 1: makrokalsifikasyon 2: yumurta kabuğu kalsifikasyon 3: mikrokalsifikasyon/punktat ekojen odak

Tiroid nodüllerinde en 9,43±8,0 mm (min-max= 7,0-54,0 mm) ve boy 7,32±6,58 mm (min-max 1,30-50,00 mm) gözlemlendi. Puanlamaya göre iç yapı 2 puan (min-max= 0-2), ekojenite 2 puan (min-max= 0-3), şekil 0 puan (min-max=0-3), kenar özelliği 0 puan (min- max=0-3) ve ekojen odak 0 puan (min-max=3) gözlemlendi.

**Tablo 12.** Tiroid Nodülü En Uzunluğu ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

	EN	n	Ortalama ± SS	p
<b>CRP</b>	<10 mm	177	5,39±14,89	0,405
	≥10mm	80	7,28±20,66	
<b>NLO</b>	<10 mm	194	2,33±3,94	0,469
	≥10 mm	96	2,04±0,80	
<b>LMO</b>	<10 mm	194	4,11±1,45	<b>0,040</b>
	≥10 mm	96	4,49±1,55	
<b>PLO</b>	<10 mm	194	133,55±76,53	0,643
	10 mm	96	129,59±47,41	
<b>PAO</b>	<10 mm	186	58,06±12,38	<b>0,002</b>
	≥10 mm	90	63,78±17,68	
<b>CAO</b>	<10 mm	171	1,19±3,16	0,397
	≥10 mm	76	1,65±5,23	
<b>SII</b>	<10 mm	194	625,91±1065,76	0,861
	≥10 mm	96	606,32±341,73	
<b>PID</b>	<10 mm	194	355,97±480,20	0,977
	≥10 mm	96	357,52±298,14	

CRP=C reaktif protein NLO=nötrofil/lenfosit oranı LMO=lenfosit/monosit oranı

PLO=platelet/lenfosit oranı PAO=platelet/albumin oranı CAO=CRP/albumin oranı

SII=sistemik inflamasyon indeksi PID=pan immün inflamasyon değeri

n=sayı SS=standart sapma p<0,05

En 10 mm altı ile 10 mm ve üzeri değişkenleri ile inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında, LMO (4,11±1,4'e karşı 4,49±1,55; p=0,04) ve PAO (58,06±12,38'e karşı 63,78±17,68; p=0,002) en 10 mm ve üzeri olan grupta istatistiki anlamlı yüksekti. Anlamlı çıkan gruplar arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. En 10 mm üzerinde, LMO (r=0,143, p=0,25), PAO (r=0,138, p=0,030) pozitif düşük korelasyon saptandı.

**Tablo 13.** Tiroid Nodülü Boy Uzunluğu ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

	<b>BOY</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>p</b>
<b>CRP</b>	<10 mm	209	5,38±14,04	0,241
	≥10 mm	48	8,56±25,89	
<b>NLO</b>	<10 mm	229	2,28±3,64	0,655
	≥10 mm	61	2,07±0,89	
<b>LMO</b>	<10 mm	229	4,19±1,43	0,243
	≥10 mm	61	4,44±1,69	
<b>PLO</b>	<10 mm	229	132,10±72,68	0,947
	≥10 mm	61	132,76±48,44	
<b>PAO</b>	<10 mm	219	58,56±13,34	<b>0,002</b>
	≥10 mm	57	65,14±17,63	
<b>CAO</b>	<10 mm	201	1,17±2,98	0,179
	≥10 mm	46	2,03±6,58	
<b>SII</b>	<10 mm	229	616,72±986,30	0,921
	≥10 mm	61	629,58±377,06	
<b>PID</b>	<10 mm	229	349,21±448,40	0,576
	≥10 mm	61	383,81±342,76	

CRP=C reaktif protein NLO=nötrofil/lenfosit oranı LMO=lenfosit/monosit oranı

PLO=platelet/lenfosit oranı PAO=platelet/albumin oranı CAO=CRP/albumin oranı

SII=sistemik inflamasyon indeksi PID=pan immün inflamasyon değeri

n=sayı SS=standart sapma p<0,05

Boy 10 mm ve üzeri olan grupta, 10 mm altı olan gruba göre, PAO (58,56±13,34 vs 65,14±17,63) istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (**p=0,002**). PAO (**r=0,165, p=0,010**) ile boy 10 mm üzerinde düşük korelasyon izlendi.

**Tablo 14.** ACR-TIRADS İİAB Önerilen ve Önerilmeyen Grupların İnflamatuvar Belirteçler ile Karşılaştırılması

Değişkenler	İİAB	N	Ortalama ± SS	p
CRP	TİİAB önerilmeyen	56	7,76±24,74	0,37
	TİİAB önerilen	201	5,48±13,97	
NLO	TİİAB önerilmeyen	62	2,06±0,92	0,62
	TİİAB önerilen	228	2,29±3,64	
LMO	TİİAB önerilmeyen	62	3,94±1,05	<b>0,026</b>
	TİİAB önerilen	228	4,32±1,58	
PLO	TİİAB önerilmeyen	62	124,37±38,20	0,306
	TİİAB önerilen	228	134,38±74,24	
PAO	TİİAB önerilmeyen	59	61,44±16,47	0,36
	TİİAB önerilen	217	59,51±13,98	
CAO	TİİAB önerilmeyen	54	1,82±6,17	0,98
	TİİAB önerilen	193	1,19±3,00	
SII	TİİAB önerilmeyen	62	595,98±384,12	0,81
	TİİAB önerilen	228	625,80±987,35	
PID	TİİAB önerilmeyen	62	391,39±329,63	0,47
	TİİAB önerilen	228	346,99±451,26	

ACR-TIRADS TR1+TR2 düşük riskli ve İİAB önerilmeyen (0-2 puan)

TR3+TR4+TR 5 yüksek riskli ve İİAB önerilen (3 puan ve üzeri)

Normal dağılımlı devamlı değişkenler iki grup arasında Student T testi ile karşılaştırıldı.

İİAB önerilen ve önerilmeyen grup ile inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında İİAB önerilen grupta (3 puan ve üzeri) Lenfosit/Monosit Oranı (LMO) istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksek gözlemlendi (**p=0,026**).

**Tablo 15.** ACR-TIRADS İç Yapı ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi

Değişkenler	İç Yapı	N	Ortalama ± SS	p
<b>CRP</b>	Düşük risk	97	6,78±19,56	0,552
	Yüksek risk	160	5,49±15,06	
<b>NLO</b>	Düşük risk	111	2,54±5,06	0,217
	Yüksek risk	179	2,05±1,11	
<b>LMO</b>	Düşük risk	111	4,09±1,22	0,192
	Yüksek risk	179	4,33±1,63	
<b>PLO</b>	Düşük risk	111	129,27±39,31	0,560
	Yüksek risk	179	134,09±81,20	
<b>PAO</b>	Düşük risk	106	61,44±15,35	0,173
	Yüksek risk	170	58,98±13,97	
<b>CAO</b>	Düşük risk	94	1,51±4,81	0,563
	Yüksek risk	153	1,22±3,24	
<b>SII</b>	Düşük risk	111	720,93±1377,19	0,128
	Yüksek risk	179	556,49±333,96	
<b>PID</b>	Düşük risk	111	416,58±596,99	0,060
	Yüksek risk	179	319,22±271,24	

düşük risk: kistik ya da neredeyse tümüyle kistik 0 puan ve süngerimsi 0 puan ve miks kistik ve solid 1 puan

yüksek risk: solid ya da neredeyse tümüyle solid 2 puan

Normal dağılımlı devamlı değişkenler iki grup arasında Student T testi ile karşılaştırıldı.

İç yapı düşük ve yüksek riskli gruplar arasında, inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16.** ACR-TIRADS Ekojenite ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi

<b>Değişkenler</b>	<b>Ekojenite</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>p</b>
<b>CRP</b>	Düşük risk	99	6,38±9,16	0,76
	Yüksek risk	158	5,72 ±15,33	
<b>NLO</b>	Düşük risk	102	1,94±0,85	0,22
	Yüksek risk	178	2,42±4,09	
<b>LMO</b>	Düşük risk	102	4,28±1,37	0,70
	Yüksek risk	178	4,21±1,56	
<b>PLO</b>	Düşük risk	102	127,01±40,99	0,30
	Yüksek risk	178	135,54±80,73	
<b>PAO</b>	Düşük risk	135	61,16±15,89	0,27
	Yüksek risk	171	59,17±13,64	
<b>CAO</b>	Düşük risk	94	1,49±4,81	0,61
	Yüksek risk	153	1,23±3,24	
<b>SII</b>	Düşük risk	102	561,80±340,93	0,38
	Yüksek risk	178	655,69±1106,81	
<b>PID</b>	Düşük risk	102	342,23±289,45	0,65
	Yüksek risk	178	365,45±496,39	

Normal dağılımlı devamlı değişkenler iki grup arasında Student T testi ile karşılaştırıldı.

Ekojenite düşük puan anekoik 0 puan ve izo ya da hiperekoik 1 puan

Yüksek puan hipoekoik 2 puan ve belirgin hipoekoik 3 puan

Ekojenite düşük ve yüksek riskli gruplar arasında, inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17.** ACR-TIRADS Şekil ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi

Değişkenler	Şekil	N	Ortalama ± SS	p
<b>CRP</b>	Düşük risk	244	6,071±17,24	0,69
	Yüksek risk	13	4,13±5,32	
<b>NLO</b>	Düşük risk	277	2,24±3,33	0,89
	Yüksek risk	13	2,13±0,70	
<b>LMO</b>	Düşük risk	277	4,24±1,50	0,86
	Yüksek risk	13	4,17±1,28	
<b>PLO</b>	Düşük risk	277	131,84±69,17	0,65
	Yüksek risk	13	140,11±46,72	
<b>PAO</b>	Düşük risk	277	59,86±14,60	0,74
	Yüksek risk	13	61,15±13,89	
<b>CAO</b>	Düşük risk	257	1,35±4,00	0,68
	Yüksek risk	13	0,89±1,160	
<b>SII</b>	Düşük risk	277	619,53±913,46	0,99
	Yüksek risk	13	617,48±258,87	
<b>PID</b>	Düşük risk	277	357,62±437,31	0,84
	Yüksek risk	13	334,16±164,26	

Düşük 0 puan, genişlik uzunluktan fazla

Yüksek 3 puan, uzunluk genişlikten fazla

Bağımsız iki grup arasında, normal dağılım gösteren devamlı değişkenler Student t-testi ile karşılaştırıldı. Şekil düşük ve yüksek riskli gruplar arasında, inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 18.** ACR-TIRADS Kenar Özelliği ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi

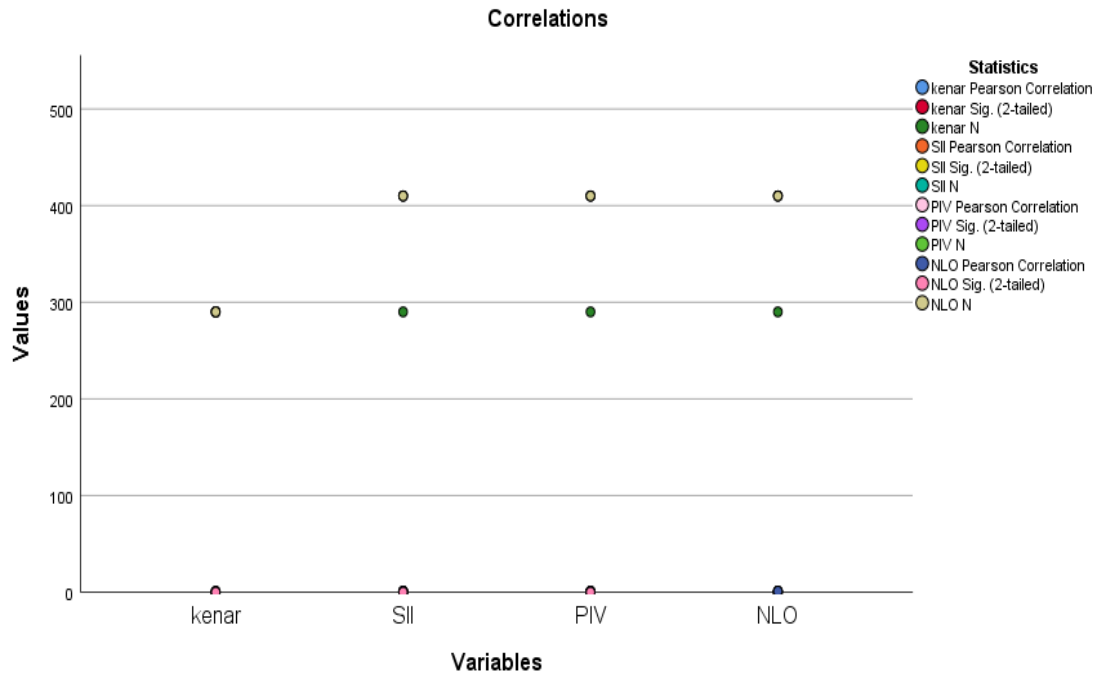
Değişkenler	Kenar	N	Ortalama ± SS	p
<b>CRP</b>	Düşük risk	244	6,01±17,33	0,80
	Yüksek risk	13	5,41±4,43	
<b>NLO</b>	Düşük risk	276	2,05±1,10	<0,001
	Yüksek risk	14	5,61±13,51	
<b>LMO</b>	Düşük risk	276	4,23±1,50	0,814
	Yüksek risk	14	4,33±1,24	
<b>PLO</b>	Düşük risk	276	131,95±69,48	0,75
	Yüksek risk	14	137,62±39,41	
<b>PAO</b>	Düşük risk	263	59,91±14,83	0,938
	Yüksek risk	13	60,22±7,47	
<b>CAO</b>	Düşük risk	235	1,34±4,01	0,88
	Yüksek risk	12	1,18±1,05	
<b>SII</b>	Düşük risk	276	571,39±345,37	<0,001
	Yüksek risk	14	1500,15±3638,92	
<b>PID</b>	Düşük risk	276	339,85±285,67	0,004
	Yüksek risk	14	661,52±1442,15	

Kenar özelliği düzgün 0 puan ve belirsiz 0 puan düşük risk

Lobüle/düzensiz 2 puan ve ekstratiroidal yayılım 3 puan yüksek risk

Kenar düzensizlik puanı yüksek olan grupta, düşük puanlı gruba göre, NLO değeri ( $2.05 \pm 1.10$ 'e karşı  $5.61 \pm 13.51$ ) istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ; %95 CI=1,9-5.21). Kenar düzensizlik puanı yüksek grupta SII değeri, düşük puanlı gruba göre, istatistiksel anlamlı yüksek ( $571,39 \pm 345,37$ 'e karşı  $1500,15 \pm 3638,92$ ) bulundu ( $p < 0,001$ , %95 CI=474,64-1382,87). Kenar düzensizlik puanı yüksek olan grupta PID değeri, düşük puanlı gruba göre ( $339,85 \pm 285,67$ 'e karşı  $661,52 \pm 1442,15$ ), anlamlı yüksek bulundu ( $p = 0,004$ , %95CI=101,03-542,34). Anlamlı çıkan sonuçlar için Pearson korelasyon testi yapıldı.

Kenar özelliği ile NLO ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,001$ ), SII ( $r = 0,213$ ,  $p = 0,001$ ), PID ( $r = 2,61$ ,  $P = 0,011$ ) arasında pozitif korelasyon izlendi.



Şekil 7. Kenar düzensizliği ile NLO, SII ve PID Korelasyonu

**Tablo 19.** ACR-TIRADS Ekojen Odak ve İnflamatuvar Belirteçlerin Analizi

<b>Değişkenler</b>	<b>Ekojen Odak</b>	<b>N</b>	<b>Medyan</b>	<b>p</b>
<b>CRP</b>	Düşük risk	255	5,31	0,081
	Yüksek risk	2		
<b>NLO</b>	Düşük risk	287	2,16	0,084
	Yüksek risk	3		
<b>LMO</b>	Düşük risk	287	4,21	0,52
	Yüksek risk	3		
<b>PLO</b>	Düşük risk	287	130,91	0,28
	Yüksek risk	3		
<b>PAO</b>	Düşük risk	263	60,34	0,64
	Yüksek risk	3		
<b>CAO</b>	Düşük risk	245	1,19	0,08
	Yüksek risk	2		
<b>SII</b>	Düşük risk	287	603,64	0,18
	Yüksek risk	3		
<b>PID</b>	Düşük risk	287	354,19	0,94
	Yüksek risk	3		

Ekojen odak yani kalsifikasyon değerlendirilmesinde düşük ve yüksek gruplar arasında inflamatuvar belirteçler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında normal dağılım olmadığı için Mann-Withney U testi ile ekojen odak yani kalsifikasyon değerlendirilmesinde düşük ve yüksek gruplar arasında inflamatuvar belirteçler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında normal dağılım olmadığı için Mann-Whitney U testi yapıldı. Grup sayısı yetersiz olduğu için anlamlı fark bulunmadı.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tiroid nodülü saptanan 290 hastaların 234' ü kadın ve 56'sı erkekti. Hasta popülasyonunun %80,7 si kadın ve %19,3 ü erkek olarak saptandı. Tiroid nodülü ile cinsiyet oranı arasında fark bulunmadı. Kwong ve arkadaşlarının , 6391 hastanın dahil olduğu çalışmasında tiroid nodül cinsiyet oranını %85 olarak bulmuşlardır (165). Burgos ve arkadaşları ,çalışmalarında tiroid nodüllerinde cinsiyet oranı K/E=4.5/1 bulmuştur (166). Çin de Yunhai Li ve arkadaşlarının , 3,681,382 erkek (52.7%) ve 3,304,574 kadın (47.3%) katılımcının dahil edildiği kohort popülasyon çalışmasında kadınların %52,27' sinde ve erkeklerin %42,73' ünde tiroid nodülü bulunmuştur (2).

Çalışmamızda, tiroid nodülü saptanan hastalar 19-65 yaş arasında dağılım gösterdi ve genel yaş ortalaması  $40,21 \pm 11,99$ , tiroid nodülü saptanan grupta  $43,01 \pm 11,75$  ve nodül olmayan kontrol grubunda  $33,46 \pm 9,69$  olarak değiştiği gözlemlendi. Tiroid nodülü olan grupta yaş ortalaması, nodülü olmayan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek gözlendi. Moon JH ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında tiroid nodülü olan bireylerin yaş ortalamasını, nodülü olmayanlara göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (167) .

Her iki cinsiyette artan yaş ile tiroid nodül sayısı arasındaki ilişkiyi çalışmamızda karşılaştırdık. 45 yaş kadın ve erkek cinsiyet için cut off değer olarak belirledik. Erkek ve kadınlarda nodül sayısının artışı ile yaş dağılımı arasında bizim çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilmedi. Bartolotta ve arkadaşlarının çalışmasında her iki cinsiyette de tespit edilen nodül sayısının yaşla artış gösterdiği ve en yüksek prevalans yedinci dekatta gözlenmiştir (168). Lili Fan ve arkadaşlarının 2647 hastayı içeren çalışmasında tiroid nodülü olan hastalar arasında, çoklu nodül bulunan bireyler %43'lük bir oranla yer almakta ve ortalama yaşları  $54 \pm 14,6$  yıl olarak hesaplanmıştır. Tek nodülü olan bireyler ise %57'lik bir oranla yer almakta olup, ortalama yaşları  $48 \pm 14,8$  yıldır. Kontrol grubun yaş ortalaması ise  $41 \pm 14,9$  yıldır. Üç grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (169).

Çalışmaya alınan dominant nodülde ACR-TIRADS'a göre hesaplanan toplam puanının cinsiyete göre değişimine bakıldığında kadınlarda dominant nodül toplam puanı anlamlı yüksek gözlendi. Bessey ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda

tiroid nodüllerinin teşhisi erkeklere göre üç kat daha sık olmasına rağmen erkeklerin kadınlara kıyasla önemi belirsiz atipi (%10,15'e karşı %6,31) veya malign (%6,65'e karşı %4,83) İİAB sonucuna sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (170). Belfiore ve arkadaşlarının çalışmasında , soğuk nodüllerin kadın hastalarda erkek hastalardan daha sık görülmesine rağmen, soğuk nodülleri olan kadınlarda kanser sıklığı (%4,2), erkeklere (%8,2) kıyasla belirgin olarak daha düşük gözlenmiştir (171). Bizim çalışmamızda patoloji verisi olmaması nedeni ile nodül puanının yüksek çıkmasına rağmen, diğer çalışmalarla kıyaslandığında malignite ön görüşü açısından veri elde edemedik.

Çalışmamızda ACR-TIRADS skorlamasında TR1 ve TR2 grubunu benign grup olarak kabul ederek, hastaları 0-2 puan benign, 3 puan hafif şüpheli, 4-6 puan orta şüpheli, 7 puan ve üzeri yüksek şüpheli olarak kategorize ederek; ultrasonografideki şüpheli bulguların yaşla karşılaştırmasını gerçekleştirdik. Kategorize edilen grupta en çok hasta sayısı orta şüpheli (4-6 puan) olan grupta (%48,3) gözlendi. Orta şüpheli grupta gözlenen hastaların yaş ortalaması  $44\pm 11,64$  yıl olarak gözlendi. Diğer gruplarla anlamlı farklılık saptanmadı. Hekimsoy ve arkadaşlarının, patoloji verilerini de içeren çalışmasında erkek ve kadın hastalar arasında ortalama yaş ve malign nodül oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (172). Barbosa ve arkadaşlarının çalışmasında maligniteyi öngörmede ACR-TIRADS skorlamasında hastaların yaş ve cinsiyeti ile malign ve benign lezyonlar arasında ilişki görülmemiştir (173).

Çalışmamızda ACR-TIRADS skorlamasının kategorizasyonunda cinsiyet ile anlamlı fark olup olmadığı bakıldığında, 140 hastayı içeren 4-6 puan arası orta şüpheli grupta kadın oranı %53, erkek oranı %28,6 olarak gözlendi. Ultrasonografik olarak orta şüpheli olan grupta kadın sayısı çalışmamızda anlamlı gözlendi. Yüksek şüpheli grupta ise erkek ve kadın oranının benzer olması ve anlamlı çıkmaması hasta örneklem grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlı bir sonuç olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan grupta serum TSH ve serbest T4 seviyeleri incelendiğinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Boelaert ve arkadaşları, serum TSH değerinin normal aralıkta artışının tiroid malignitesini öngören bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir ancak serbest T4, serbest T3 değerleri arasında bağlantı saptamamışlardır (174). Golbert ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada

yüksek TSH seviyeleri ile malign nodüller arasında tutarlı ilişki gösterilmiştir ve ROC analizi ile TSH eşik değeri bulunmuştur (175). Malignite riskini öngörmek amacı ile yapılan çalışmalarda optimal bir TSH değeri henüz belirlenememiş olup, bizim çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan grubun TSH eşik değeri için ROC analizi yapılmamasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda tiroid nodül karakterizasyonu ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin anlaşılması amaçlanmıştır. Tiroid nodülü olan ve olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP ( $5,98 \pm 16,88$  mg/dl ve  $3,75 \pm 8,07$  mg/dl) düzeyi tiroid nodülü olan grupta anlamlı yüksek bulundu. Destek ve arkadaşlarının, çalışmasında CRP düzeyleri hasta grubuna kıyasla benign nodüllerde daha yüksek bulunmuş, ancak hasta ve kontrol grupları arasında ve benign-malign nodüllerin ayrımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (176). Zhang ve arkadaşlarının, çalışmasında ise CRP değerleri tiroid nodülü olan hastalarda kontrol grubuna göre ve diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda hem tiroid nodülü olan hastalar hem de kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (177). Özmen ve arkadaşları ,tarafından yapılan çalışmada diferansiye tiroid kanserlerinde CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve CRP düzeyinin kötü tümör profili ile uyumlu olduğunu gözlemlemişlerdir (178). Bu çalışmaların tersi bir sonuç olarak, Hou ve arkadaşlarının çalışmasında papiller tiroid karsinomu ve nodüler guatrda sedimentasyon ve CRP ekspresyonunu değerlendiren bir başka çalışmada ise papiller tiroid karsinomu tanımlı hastalarda, ortalama sedimentasyon ve CRP seviyeleri noduler guatr tanımlı hastalardan daha düşük bulunmuştur (179). Subakut tiroiditte gelişen şiddetli inflamasyon yüksek CRP seviyelerine neden olmaktadır. Tang ve arkadaşlarının çalışmasında subakut tiroidit ve yüksek CRP seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (180). Bizim çalışmamızda hastaların medikal kayıtları incelenmiş, akut ve subakut tiroidit tablosundaki hastalar akut inflamasyon durumunda olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda tiroid nodülü olan grupta CRP seviyesi anlamlı olarak yüksek gözlenmekle birlikte birbiri ile çelişkili sonuçlara sahip pek çok çalışma gözlenmiş olup daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan grup incelendiğinde C reaktif proteinin albümin oranı (CAO) ( $1,34 \pm 3,91$  ve  $0,86 \pm 1,83$ ) tiroid nodülü olan grupta anlamlı yüksek olarak bulundu. 2017 yılında Ghoshal ve arkadaşlarının yaptığı İsviç

Apolipoprotein ilişkili MORTality RiSk (AMORIS) çalışmasında, yaygın olarak ölçülen serum inflamasyon biyokimyasal belirteçleri ile tiroid kanseri riski arasındaki ilişkiyi belirlemişlerdir. AMORIS çalışmasında, serum albümin seviyeleri ile tiroid kanseri gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğuna dair kanıt saptamışlardır. Bu çalışmadaki eksiklik kendilerinin de belirttiği gibi CRP değerlerinin yeterli kantitatif değerde olmamasıdır (12). 2021 yılında Cao ve arkadaşlarının çalışmasında CAO değerinin gastrointestinal stromal tümör saptanan hastalarda sağkalım için yeni ve bağımsız bir belirleyici olduğu düşünülmüştür. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Risk Sınıflandırması ve CAO beraber kullanımında prognozun daha doğru tahmin edildiğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Ayrıca CAO'nun prognoz tahmin doğruluğunun, CRP ve albümin gibi tek sistemik inflamasyon belirteçlerinin yanı sıra Glaskow Prognostik Skoru gibi bileşik belirteçlerden daha üstün olduğu yorumlanmıştır. Radikal rezeksiyon sonrası gastrointestinal stromal tümör hastalarında genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiş. Glaskow Prognostik Skoru, CAO ve CRP ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuş, ancak serum albümin ile zayıf bir ilişki gösterilmiştir (181). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında inflamatuvar bağırsak hastalığının (IBH) hastalık aktivitesini değerlendirme, aktif gruplarda remisyona giren IBH grubu ile karşılaştırıldığında CAO ve CRP seviyelerinde anlamlı artışlar ölçülmüş; albümin seviyelerinde ise anlamlı azalmalar gözlenmiş. IBH hastalarının vücut kitle indeksi değerlerinin remisyon dönemindeki hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiş. Bu durum, aktif fazdaki hastaların beslenme durumunun daha kötü olduğunu ve beslenme durumunun hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ülseratif hastalık ve Crohn hastalığının aktivitesini öngörmek için ,CAO'nun bağımsız bir prediktif faktör olduğu tespit edilmiştir (182). Zhang ve arkadaşları, CAO 'nun hipertansif hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede etkili bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada CAO'nun, yalnızca serum CRP veya albumin seviyelerine kıyasla daha güçlü bir mortalite öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Çalışma popülasyonunda gözlemlenen yüksek mortalite oranı, hipertansiyonu olan bireylerin kardiyovasküler olaylara daha yatkın olmasından kaynaklanabilir (183). Li ve arkadaşları çalışmalarında serum albümin düzeyinin benign ve malign tiroid nodülü tahmininde kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (184). CAO hakkında yeteri kadar kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Sonografik olarak tespit edilen tiroid nodüllerinin malignite eğilimi arasındaki ilişkisi hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tiroid nodül karakterizasyonu ile inflamatuvar belirteçlerin arasındaki ilişkiyi anlayabilmek adına yaptığımız çalışmada, ACR-TIRADS nodül skorlamasının her bir parametresini (iç yapı, ekojenite, şekil, kenar özelliği, ekojen odak) yüksek ve düşük riskli olarak gruplandırarak inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini karşılaştırdık. Kenar düzensizlik puanı yüksek olan grupta, düşük puanlı gruba göre, NLO değeri istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ; %95 CI=1,9-5,21). Kenar düzensizlik puanı yüksek grupta SII değeri, düşük puanlı gruba göre, istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ , %95 CI=474,64-1382,87). Kenar düzensizlik puanı yüksek olan grupta PID değeri, düşük puanlı gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p = 0,004$ ). Zhang ve arkadaşlarının tiroid kanserleri ve tiroid nodüllerinin NLO, PLO indeksleri ile ilişkisine yönelik çalışmaları mevcuttur. Tiroidektomi sonrası 200 papiller tiroid kanseri, 104 foliküler tiroid kanseri, 183 benign tiroid nodülü tanısı alan 487 hasta ve 217 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada; NLO değeri kanserli grupta kontrol grubuna ve benign nodül grubuna göre yüksek bulunmuş, ayrıca PLO değer benign nodül grubunda kontrol grubuna göre ve papiller kanserli grupta benign grup ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (177). Mihson ve arkadaşları, malign tiroid nodülü vakalarında NLO, malign tiroid nodülü vakalarında daha yüksek bulundu. NLO seviyesinin 2.9'un üzerinde olduğu durumlarda, maligniteyi tespit etmek için duyarlılık (SN) %84,8 ve özgüllük (SP) %71,4 olarak hesaplandı. Malignite açısından göreceli risk, NLO seviyesi  $< 2.9$  olanlara kıyasla 2.97 kat daha yüksek bulunmuştur (185). Remonti ve arkadaşlarının elli iki gözlemsel çalışmanın (12,786 nodül) dahil edildiği bir meta analizde mikrokalsifikasyonlar, düzensiz kenar ve nodülün yüksekliğinin genişliğinden daha büyük olması ile malignite gelişimi anlamlı şekilde ilişkili değerlendirilmiştir. Rutin ultrasonografik değerlendirmede bakılan bir özellik olmayan elastikiyetin bulunmaması, malignite açısından en iyi diagnostik belirteç olarak tanımlanırken; santral vaskülarizasyonun (tip 3 kanlanma artışı) varlığı, belirsiz sitolojiye sahip 46 nodüllerdeki en spesifik ultrasonografik özellik olarak ifade edilmiştir (186). Marques ve arkadaşlarının 2016'da yayımlanan ve biri Türkiye'den olmak üzere toplam 7 çalışmanın dahil edildiği 7349 hastadan oluşan bir meta analizde, bulgular diferansiye tiroid kanserli hastaların NLO değerlerinin benign nodülleri olan hastalardan önemli ölçüde farklı olmadığı şeklinde gösterilmiştir. Yüksek NLO değerinin, guatr hastalarında gelişen diferansiye tiroid kanserinin güvenilir bir göstergesi olamayacağı sonucuna varılmıştır (187). Xu ve arkadaşlarının monosit sayısının HDL-kolesterol oranı (MHO) inflamatuvar bir belirteç olarak 300 papiller

tiroid kanseri ve 552 benign tiroid nodülü olan olguları arasında kıyaslayan bir çalışmada, gruplar arasında NLO, LMO veya CRP değerlerinde anlamlı farklılık saptanamazken, MHO değeri papiller tiroid kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (188).

Bizim çalışmamızda kenar özelliği ve inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığı kenar düzensizliği ile SII arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Deng ve arkadaşlarının periferik kan belirteçleri ile tiroid malignitesini öngörmeyi amaçladıkları çalışmasında, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, PLR, SII ve diğer enflamatuvar belirteçlerin benign nodül grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, SII, PLO, lökosit sayısı ve yaş, malign tiroid nodülleri için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Periferik kan SII, PLO, lökosit sayısı ve yaş birlikte değerlendirilerek TI-RADS 3 dereceli tiroid nodüllerinin benign veya malign olmasını öngörmüşlerdir (189). Vural ve arkadaşlarının çalışmasında, lenfositik tiroidit, multinodüler guatr ve papiller tiroid karsinomu (PTK) tanımlı hastaların inflamatuvar belirteçleri karşılaştırılmıştır ve PTK hastalarında SII seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve SII açısından 654.13 seviyesinin %73.8 duyarlılık ve %72.3 özgüllük ile maligniteyi öngörmeye yardımcı olduğunu göstermişlerdir ve PTK hastalarında preoperatif SII seviyelerinin benign tiroid hastalıklarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak, PTK hastalarında SII seviyesinin tümörün klinikopatolojik özelliklerine göre gruplar arasında benzer gözlenmiştir (190). PID yine çalışmamızda kötü kenar özelliği olan grupta yüksek gözlenmiştir. Fuca ve arkadaşlarının çalışmasında, metastatik kolorektal kanserlerde progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde PID nin güçlü bir prognostik faktör olduğunu; yüksek PID değeri olan hastaların düşük PID değerine sahip olanlara kıyasla daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında, PID 'nin monosit sayısını içermeyen başka bir çok bileşenli inflamatuvar indeks olan SII'den daha üstün performans gösterdiği belirlenmiştir ve gelecekteki birinci basamak klinik çalışmalarda bir sınıflandırma faktörü olarak potansiyel rolü olduğu önerilmektedir (160). PID ve tiroid nodül karakterizasyonu arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda Tiroid nodülü olan grupta, nodüller en ve boy boyutuna göre gruplara ayrıldı. Eni 10 mm altında olan nodüller ile 10 mm ve üzeri olan nodüller inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldı. En 10 mm altı ile 10 mm ve üzeri grubu inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında en 10 mm ve üzeri grupta LMO (p=0,04) ve PAO (p=0,002) anlamlı yüksekti. Boyu 10 mm altı ile 10 mm ve üzeri olan nodüller inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldı. Boy 10 mm ve üzeri olan grupta, 10 mm altı olan gruba göre, PAO istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p=0,002). Kamran ve arkadaşlarının çalışmasında, 1.0–2,0 cm arasındaki küçük nodüllerde, malignite riskinin 2.0 cm'lik bir eşik değerine kadar orantılı olarak arttığını, ancak bu değer in ötesinde malignite riskinde kademeli bir artış olmadığını bildirilmiştir (191). Liu ve arkadaşlarının, %37,9'u kadın, %62,1'i erkek olmak üzere toplam 133.698 katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada ise 10 mm altı mikronodüller ve 10 mm üzeri nodülleri karşılaştırdıklarında LMO değerleri tiroid nodül olan grupta olmayana ve mikronodül grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. PAO ve nodül boyutu hakkında literatürde çalışma gözlenmemiştir.

Tiroid nodüllerinde maligniteyi öngören yüksek risk puanı arttıkça, nodüldeki inflamatuvar belirteçlerde de artış olmaktadır. Tiroid nodülünde malign dönüşüm esnasında, inflamatuvar değişimin katkısı olabilir. Artmış inflamasyon, tiroid nodülündeki kötü dönüşümün etiopatogenezinde yer alabilir. Yeterli ve daha kapsamlı çalışmalar ile inflamatuvar belirteçlerin sonografik olarak tespit edilen tiroid nodül karakteri ve maligniteyi ön gören prognositik belirteçler olarak kullanılabileceğini öngörüyoruz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, tiroid nodülü olan hasta grubu ve kontrol grubunda cinsiyet oranı arasında fark saptanmadı. Tiroid nodülü olan grupta yaş ortalaması, nodülü olmayan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve literatür ile uyumlu gözlemlendi.

Erkek ve kadınlarda nodül sayısının artışı ile yaş dağılımı arasında bizim çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilmedi.

Çalışmaya alınan dominant nodülün ACR-TIRADS risk sınıflamasına göre hesaplanan toplam puanının cinsiyete göre değişimine bakıldığında kadınlarda dominant nodül toplam puanı anlamlı yüksek gözlemlendi. ACR-TIRADS risk sınıflamasını kategorize ederek; ultrasonografideki şüpheli bulguların yaşla karşılaştırmasını gerçekleştirdiğimizde en çok hasta sayısı orta şüpheli olan grupta gözlemlendi. ACR-TIRADS skorlaması kategorizasyonunda cinsiyet ile anlamlı fark olup olmadığı bakıldığında, orta şüpheli nodüllerin olduğu grupta kadın oranı daha yüksek gözlemlendi.

Malignite riskini öngörmek amacı ile yapılan çalışmalarda optimal bir TSH değeri henüz belirlenememiş olup, bizim çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan grubun serum TSH değerleri arasında fark gözlemlenmedi.

Tiroid nodüllü olan ve kontrol grubunda inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında CRP seviyesi ve CRP/Albümin oranını (CAO) nodülü olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek gözlemledik. ACR-TIRADS risk skorlamasının her bir parametresi (iç yapı, ekojenite, şekil, kenar özelliği, ekojen odak) yüksek ve düşük riskli olarak gruplandırarak inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini karşılaştırdığımızda riskli kenar özelliği ile NLO, SII VE PID arasında anlamlı ilişki saptadık.

Tiroid nodülü boyutu ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi gözlemlenmek amacıyla nodül en uzunluğu 10 mm altı ve 10mm ve üzeri olanlar ile inflamatuvar belirteçleri karşılaştırdığımızda LMO ve PAO değeri eni 10 mm ve üzeri grupta anlamlı yüksek gözlemledik. Tiroid nodül boy uzunluğu 10 mm altı ve 10 mm ve üzeri grubun inflamatuvar belirteçlerle ilişkisine baktığımızda ise 10 mm ve üzeri grupta PAO 'yu anlamlı yüksek gözlemledik.

Sonuç olarak, CRP seviyesi tiroid nodülü olan grupta kontrol grubuna göre bizim çalışmamızda yüksek gözlenmesine rağmen literatürde birbiri ile çelişkili sonuçlara sahip pek çok çalışma gözlenmiştir ve CAO hakkında yeteri kadar kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. ACR-TIRADS skorlamasına göre yüksek riskli tiroid nodüllerinde kenar düzensizliği, tiroid nodülünün en ve boy artışı ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı fark saptadık. Tiroid nodüllerinde malignite risk skor puanı arttıkça nodüldeki inflamatuvar belirteçlerde de artış olmaktadır. Yeterli ve daha kapsamlı çalışmalar ile inflamatuvar belirteçlerin sonografik olarak tespit edilen tiroid nodül karakteri ve maligniteyi ön gören prognositik belirteçler olarak kullanılabileceğini öngörüyoruz.



## 7. KAYNAKÇA

1. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017;96:1-9.
2. Li Y, Jin C, Li J, Tong M, Wang M, Huang J, et al. Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12.
3. Ha EJ, Na DG, Baek JH. Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. *Korean J Radiol*. 2021;22(9):1569-78.
4. Ahn SS, Kim EK, Kang DR, Lim SK, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1):31-7.
5. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid®*. 2015;25(11):1217-23.
6. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(6):349-64.
7. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22.
8. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatric nephrology*. 2009;24(8):1445-52.
9. Munn LL. Cancer and inflammation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2017;9(2):e1370.
10. Battineni G, Sagaro GG, Chintalapudi N, Amenta F, Tomassoni D, Tayebati SK. Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (CVD). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4798.
11. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204-18.

12. Ghoshal A, Garmo H, Arthur R, Carroll P, Holmberg L, Hammar N, et al. Thyroid cancer risk in the Swedish AMORIS study: the role of inflammatory biomarkers in serum. *Oncotarget*. 2018;9(1):774-82.
13. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland 2004.
14. Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grünewald K, Feichtinger H, et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science*. 1990;249(4969):655-9.
15. Niazi AK, Kalra S, Irfan A, Islam A. Thyroidology over the ages 2011.
16. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid: An Appraisal. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(4):282-9.
17. Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *Clinical anatomy*. 2011;24(1):1-9.
18. Sterpetti AV, De Toma G, De Cesare A. Thyroid swellings in the art of the Italian Renaissance. *The American Journal of Surgery*. 2015;210(3):591-6.
19. Ignjatović M. The thyroid gland in works of famous old anatomists and great artists. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2010;395(7):973-85.
20. Connelly KJ, Park JJ, LaFranchi SH. History of the thyroid. *Hormone research in paediatrics*. 2022;95(6):546-56.
21. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *International journal of surgery*. 2006;4(3):187-91.
22. Levine RA. Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocrine Practice*. 2004;10(3):227-33.
23. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2009;47(2):191-7.
24. Balasubramanian SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. *Surgery (Oxford)*. 2024;42(4):204-8.
25. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2012;33(2):104-14.
26. Hillary S, Balasubramanian SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. *Surgery (Oxford)*. 2017;35(10):537-41.
27. Tallini G, Giordano TJ. Normal Anatomy and Thyroid Gland Development. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th ed Elsevier*. 2017:277.

28. Benavenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: anatomy and physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2018;4:382-90.
29. Netter FH. Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank: Elsevier health sciences; 2014.
30. Smith SD, Benton RS. A rare origin of the superior thyroid artery. *Cells Tissues Organs*. 1978;101(1):91-3.
31. Vázquez T, Cobiella R, Marañillo E, Valderrama FJ, McHanwell S, Parkin I, et al. Anatomical variations of the superior thyroid and superior laryngeal arteries. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2009;31(8):1078-85.
32. Moreau S, Gouillet de Rugy M, Babin E, Salame E, Delmas P, Valdazo A. The recurrent laryngeal nerve: related vascular anatomy. *Laryngoscope*. 1998;108(9):1351-3.
33. Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019;48(1):125-41.
34. Mohebbati A, Shaha A. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*. 2012;25(1):19-31.
35. Luster M, Duntas LH, Wartofsky L. *The Thyroid and Its Diseases: A Comprehensive Guide for the Clinician*: Springer International Publishing; 2019.
36. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-62.
37. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(4):286-95.
38. Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environmental health perspectives*. 2004;112(9):944-9.
39. Twyffels L, Strickaert A, Virreira M, Massart C, Van Sande J, Wauquier C, et al. Anoctamin-1/TMEM16A is the major apical iodide channel of the thyrocyte. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2014;307(12):C1102-C12.
40. Kinne A, Schüle R, Krause G. Primary and secondary thyroid hormone transporters. *Thyroid Research*. 2011;4(1):S7.

41. Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Minireview: Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns. *Molecular Endocrinology*. 2011;25(1):1-14.
42. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(7):775-806.
43. Dentice M, Marsili A, Zavacki A, Larsen PR, Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2013;1830(7):3937-45.
44. Milanesi A, Brent GA. Chapter 12 - Iodine and Thyroid Hormone Synthesis, Metabolism, and Action. In: Collins JF, editor. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Boston: Academic Press; 2017. p. 143-50.
45. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017;96:1-9.
46. Angell TE, Alexander EK. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in the Pregnant Woman. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2019;48(3):557-67.
47. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid®*. 2015;26(1):1-133.
48. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):901-11.
49. Mortensen J, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1955;15(10):1270-80.
50. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid: evaluation of 1,020 sequential autopsies. *American Journal of clinical pathology*. 1988;90(1):72-6.
51. ÖZKAN Y, ÇOLAK R, KEÇECİ M, DOĞAN H, ATASEVEN H, YEKELER H. Elazığ İli Keban İlçesinde Nodüler Guatr Prevalansive Tiroid Nodüllerinin

- Sitolojik Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*. 2004;2(3):185-90.
52. Kologlu S, Kologlu B. *Turkiye'de endemik guatr*. Ankara: Elif Matbaacilik. 1984:1-64.
  53. Hatemi H, Urgancioglu I. Endemic goiter and iodine deficiency in Turkey. *Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern*: Springer; 1993. p. 427-30.
  54. Mu C, Ming X, Tian Y, Liu Y, Yao M, Ni Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1029926.
  55. Grani G, Sponziello M, Filetti S, Durante C. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20(12):715-28.
  56. Zhang C, Gao X, Han Y, Teng W, Shan Z. Correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:730279.
  57. He J, Lai Y, Yang J, Yao Y, Li Y, Teng W, et al. The relationship between thyroid function and metabolic syndrome and its components: a cross-sectional study in a Chinese population. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:661160.
  58. Eggo MC. Molecular regulation of thyroid gland function. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(5):396-401.
  59. Demir C, Anil C, Bozkus Y, Mousa U, Kut A, Nar A, et al. Do Statins Affect Thyroid Volume and Nodule Size in Patients with Hyperlipidemia in a Region with Mild-to-Moderate Iodine Deficiency? A Prospective Study. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(1):1-7.
  60. Zhang J, Gao Y, Li Y, Teng D, Xue Y, Yan L, et al. The presence of serum TgAb suggests lower risks for glucose and lipid metabolic disorders in euthyroid general population from a national survey. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:139.
  61. GALANTI MR, GRANATH F, CNATTINGIUS S, EKBOM-SCHNELL A, EKBOM A. Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *Journal of Internal Medicine*. 2005;258(3):257-64.
  62. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes & Control*. 2012;23(10):1615-24.

63. Kabat GC, Kim MY, Wactawski-Wende J, Rohan TE. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of thyroid cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology*. 2012;36(4):335-40.
64. Cho YA, Kim J. Thyroid cancer risk and smoking status: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control*. 2014;25(9):1187-95.
65. Lee J-H, Chai YJ, Yi KH. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *enm*. 2021;36(3):590-8.
66. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. Radiation Dose-Response Relationships for Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years After Radiation Exposure. *JAMA*. 2006;295(9):1011-22.
67. Salabè GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2001;55(1):39-53.
68. Gao X, Gao J, Sun Y, Zhao J, Geng L, Wang C, et al. The common pathogenesis of nodular goiter in both sexes: An exploration into gene expression and signaling pathways. *Heliyon*. 2024;10(13).
69. Wang L, Zhao L, Jia X, Jiang L, Song Y, Ye Q, et al. Aminophenols increase proliferation of thyroid tumor cells by inducing the transcription factor activity of estrogen receptor  $\alpha$ . *Biomed Pharmacother*. 2019;109:621-8.
70. Zahedi A, Bondaz L, Rajaraman M, Leslie WD, Jefford C, Young JE, et al. Risk for thyroid cancer recurrence is higher in men than in women independent of disease stage at presentation. *Thyroid*. 2020;30(6):871-7.
71. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Disparities between male and female patients with thyroid cancers: sex difference or gender divide? *Clinical Endocrinology*. 2006;65(4):500-5.
72. Gaitan E, Cooksey RC, Legan J, Lindsay RH. Antithyroid effects in vivo and in vitro of vitexin: a C-glucosylflavone in millet. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(4):1144-7.
73. de Souza dos Santos MC, Gonçalves CFL, Vaisman M, Ferreira ACF, de Carvalho DP. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(10):2495-502.
74. Parma J, Duprez L, Sande JV, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature*. 1993;365(6447):649-51.

75. Heshmati HM, Fatourechhi V, Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, editors. Thyroglossal duct carcinoma: report of 12 cases. *Mayo Clinic Proceedings*; 1997: Elsevier.
76. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(26):1757-63.
77. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
78. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:17.
79. AlSaedi A, Almalki D, ElKady R. Approach to Thyroid Nodules: Diagnosis and Treatment 2024.
80. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice*. 2016;22:1-60.
81. Singh S, Singh A, Khanna AK. Thyroid incidentaloma. *Indian J Surg Oncol*. 2012;3(3):173-81.
82. Lee EK, Chung K-W, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(9):1014-8.
83. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):809-14.
84. Chambon G, Aloviseti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj A-M, et al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):75-81.
85. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006;12(1):63-102.

86. Hoang JK, Branstetter IV BF, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):128.
87. Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim JH, et al. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2021;22(5):840-60.
88. Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, Policeni B, Agarwal V, Burns J, et al. ACR appropriateness criteria® thyroid disease. *Journal of the American College of Radiology*. 2019;16(5):S300-S14.
89. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: Re-evaluation with ultrasound. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1995;23(3):179-84.
90. Olğar T. *Temel Radyoloji*, Editör Prof. Dr İbrahim Tanzer Sancak, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2013.
91. Sheth S. Role of Ultrasonography in Thyroid Disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010;43(2):239-55.
92. Choi SH, Kim E-K, Kim SJ, Kwak JY. Thyroid ultrasonography: pitfalls and techniques. *Korean journal of radiology*. 2014;15(2):267-76.
93. Hoskins PR, Martin K, Thrush A. *Diagnostic ultrasound: physics and equipment*: CRC Press; 2019.
94. Rago T, Cantisani V, Ianni F, Chiovato L, Garberoglio R, Durante C, et al. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018;41(12):1435-43.
95. Kim E-K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(3):687-91.
96. Ahn SS, Kim E-K, Kang DR, Lim S-K, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of Thyroid Nodules: Comparison of Three Sets of Guidelines. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(1):31-7.

97. Mistry R, Hillyar C, Nibber A, Sooriyamoorthy T, Kumar N. Ultrasound Classification of Thyroid Nodules: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(3):e7239.
98. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006;12(1):63-102.
99. Andrioli M, Carzaniga C, Persani L. Standardized Ultrasound Report for Thyroid Nodules: The Endocrinologist's Viewpoint. *European Thyroid Journal*. 2013;2(1):37-48.
100. Andrioli M, Carzaniga C, Persani L. Standardized ultrasound report for thyroid nodules: the endocrinologist's viewpoint 2013.
101. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):21-8.
102. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1996;24(3):129-33.
103. Kim DW, Lee EJ, In HS, Kim SJ. Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1961-6.
104. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation 2009.
105. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(5):587-95.
106. Ha SM, Chung YJ, Ahn HS, Baek JH, Park SB. Echogenic foci in thyroid nodules: diagnostic performance with combination of TIRADS and echogenic foci. *BMC Medical Imaging*. 2019;19(1):28.
107. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):687-91.

108. Brkljacić B, Cuk V, Tomić-Brzac H, Bence-Zigman Z, DeliĆ-Brkljacić D, Drinković I. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound*. 1994;22(2):71-6.
109. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ. A taller-than-wide shape in thyroid nodules in transverse and longitudinal ultrasonographic planes and the prediction of malignancy. *Thyroid*. 2011;21(11):1249-53.
110. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(1):27-31.
111. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid Nodule Shape and Prediction of Malignancy. *Thyroid®*. 2004;14(11):953-8.
112. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-6.
113. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2007;27(3):847-60; discussion 61-5.
114. Su HK, Wenig BM, Haser GC, Rowe ME, Asa SL, Baloch Z, et al. Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Minimal Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(4):512-7.
115. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, Di Sarno A, Assanti AP, Lucci R, et al. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res*. 1999;52(1):19-24.
116. De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo AF, Wolosker AM, Souza LR, Chiferi V, Jr. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med*. 2005;24(7):897-904.
117. Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K, Ito K. Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. *World J Surg*. 2004;28(12):1261-5.
118. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.

119. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med.* 2003;22(10):1027-31.
120. Taki S, Terahata S, Yamashita R, Kinuya K, Nobata K, Kakuda K, et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging.* 2004;28(5):368-71.
121. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Hong SW, Son EJ, et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med.* 2008;27(10):1425-30.
122. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(5):1941-6.
123. Langer JE, Mandel SJ. Sonographic Imaging of Cervical Lymph Nodes in Patients with Thyroid Cancer. *Neuroimaging Clinics of North America.* 2008;18(3):479-89.
124. Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodriguez I, Skoknic V, Castro A, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *European Radiology.* 2017;27(6):2619-28.
125. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne. *Journal de Radiologie.* 2011;92(7):701-13.
126. Timofeyeva LA, Sencha EA, Aleksandrov YK, Sencha AN, Tukhbatullin MG. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System. In: Sencha AN, Patrunov YN, editors. *Thyroid Ultrasound: From Simple to Complex.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 131-45.
127. Kwak JY, Jung I, Baek JH, Baek SM, Choi N, Choi YJ, et al. Image Reporting and Characterization System for Ultrasound Features of Thyroid Nodules: Multicentric Korean Retrospective Study. *Korean J Radiol.* 2013;14(1):110-7.
128. Hurley JV. Acute inflammation. (No Title). 1972.
129. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nature Immunology.* 2017;18(8):826-31.

130. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):505-22.
131. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
132. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1971;136(2):612-4.
133. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
134. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*. 2014;69(2):165-79.
135. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3636.
136. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1985;134(1):230-4.
137. el-Hag A, Clark RA. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *J Immunol*. 1987;139(7):2406-13.
138. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(1):27-31.
139. Liu YL, Lu JK, Yin HP, Xia PS, Qiu DH, Liang MQ, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Int J Hypertens*. 2020;2020:5980261.
140. Park J-S, Seo K-W, Choi B-J, Choi S-Y, Yoon M-H, Hwang G-S, et al. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Medicine*. 2018;97(48):e13471.
141. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict

- bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care*. 2010;14(5):R192.
142. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*. 2002;3(11):991-8.
  143. Naeim F. *Atlas of hematopathology: morphology, immunophenotype, cytogenetics, and molecular approaches*: Academic press; 2012.
  144. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, Galindo Fernández PJ, Ruiz Merino G, Alonso Romero JL, et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2018;20(4):476-83.
  145. Tian Y, Zhang Y, Zhu W-Q, Chen X-L, Zhou H-B, Chen W-M. Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Useful Prognostic Factor in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *BioMed Research International*. 2018;2018(1):9434637.
  146. Offi C, Romano RM, Cangiano A, Filograna Pignatelli M, Candela G, Docimo G. Evaluation of LMR, NLR and PLR as predictors of malignancy in indeterminate thyroid nodules. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(6):530-6.
  147. Atak BM, Bakir Kahveci G, Bilgin S, Kurtkulagi O, Kosekli MA. Platelet to lymphocyte ratio in differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *EXPERIMENTAL BIOMEDICAL RESEARCH*. 2021;4(2):148-53.
  148. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):248-57.
  149. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, editors. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodialysis International International Symposium on Home Hemodialysis*; 2013.
  150. García-Bosch O, Aceituno M, Ordás I, Etchevers J, Sans M, Feu F, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Infliximab for Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response—An Observational Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(7):2051-9.

151. Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016;39(8):508-15.
152. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16(4):424-30.
153. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLOS ONE*. 2013;8(3):e59321.
154. Tan J, Song G, Wang S, Dong L, Liu X, Jiang Z, et al. Platelet-to-Albumin Ratio: A Novel IgA Nephropathy Prognosis Predictor. *Front Immunol*. 2022;13:842362.
155. Li C, Peng W, Zhang XY, Wen TF, Chen LP. The preoperative platelet to albumin ratio predicts the prognosis of hepatocellular carcinoma patients without portal hypertension after liver resection. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(45):e17920.
156. Guo M, Sun T, Zhao Z, Ming L. Preoperative Platelet to Albumin Ratio Predicts Outcome of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;27(2):84-90.
157. Shirai Y, Shiba H, Haruki K, Horiuchi T, Saito N, Fujiwara Y, et al. Preoperative Platelet-to-Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreatic Resection. *Anticancer Res*. 2017;37(2):787-93.
158. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(23):6212-22.
159. Seo M, Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Tamaki S, Iwasaki Y, et al. P589 Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure. *European heart journal*. 2018;39(suppl\_1):ehy564. P89.
160. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *British Journal of Cancer*. 2020;123(3):403-9.
161. Murat B, Murat S, Ozgeyik M, Bilgin M. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after

- ST-segment elevation myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2023;53(1):e13872.
162. Wu B, Zhang C, Lin S, Zhang Y, Ding S, Song W. The relationship between the pan-immune-inflammation value and long-term prognoses in patients with hypertension: National Health and Nutrition Examination Study, 1999-2018. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1099427.
163. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11).
164. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2021;10(18).
165. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(12):4434-40.
166. Burgos N, Ospina NS, Sipos JA. The Future of Thyroid Nodule Risk Stratification. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2022;51(2):305-21.
167. Moon JH, Hyun MK, Lee JY, Shim JI, Kim TH, Choi HS, et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):753-62.
168. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L, et al. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *La radiologia medica*. 2006;111(7):989-98.
169. Fan L, Tan L, Chen Y, Du C, Zhu M, Wang K, et al. Investigation on the factors that influence the prevalence of thyroid nodules in adults in Tianjin, China. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:537-42.
170. Bessey LJ, Lai NBK, Coorough NE, Chen H, Sippel RS. The incidence of thyroid cancer by fine needle aspiration varies by age and gender. *Journal of Surgical Research*. 2013;184(2):761-5.

171. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American Journal of Medicine*. 1992;93(4):363-9.
172. Hekimsoy İ, Öztürk E, Ertan Y, Orman MN, Kavukçu G, Özgen AG, et al. Diagnostic performance rates of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS based on histopathological evidence. *Diagn Interv Radiol*. 2021;27(4):511-8.
173. Barbosa TLM, Junior COM, Graf H, Cavalvanti T, Trippia MA, da Silveira Ugino RT, et al. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology. *BMC Endocrine Disorders*. 2019;19(1):112.
174. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4295-301.
175. Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS, Farenzena M, Folgieri H, Graudenz MS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PloS one*. 2017;12(11):e0188123.
176. Destek S, Benturk B, Yapalak Y, Ozer OF. Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, leukocyte, fibrinogen, c-reactive protein, and pentraxin 3 values in thyroid nodules. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2022;56(2):270.
177. Zhang X, Li S, Wang J, Liu F, Zhao Y. Relationship Between Serum Inflammatory Factor Levels and Differentiated Thyroid Carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2021;20:1533033821990055.
178. Ozmen S, Timur O, Calik I, Altinkaynak K, Simsek E, Gozcu H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocrine regulations*. 2017;51(3):131-6.
179. Hou X, Jiang L, Chen C, Zhu X, Ge M. Different expression of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in papillary thyroid carcinoma and nodular goiter. *Clin Lab*. 2015;61(7):793-9.

180. Tang C, Dong Y, Lu L, Zhang N. C-reactive protein and thyroid-stimulating hormone levels as risk factors for hypothyroidism in patients with subacute thyroiditis. *Endocrine Connections*. 2021;10(8):965-72.
181. Cao X, Cui J, Li Z, Zhao G. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio is a Prognostic Indicator for Survival in Surgically Treated Gastrointestinal Stromal Tumors: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Management and Research*. 2021;13(null):4155-67.
182. Chen Y-H, Wang L, Feng S-Y, Cai W-M, Chen X-F, Huang Z-M. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Research and Practice*. 2020;2020(1):3467419.
183. Zhang R, Wang Y, Liao L, Liao Y, Fang Y, Shen Y. The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and mortality in hypertensive patients: A national cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2024;34(7):1601-9.
184. Li N, Fu S, Cui MM, Niu Y, Li B, Liu ZP, et al. Platelet Distribution Width and Serum Albumin Levels for Discrimination of Thyroid Cancer From Benign Thyroid Nodules. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(7):1773-7.
185. Mihson HS, Maikhan AK, Shuwelif AR. The Role of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Diagnosing Thyroid Nodule. *Mustansiriya Medical Journal*. 2022;21(2):155-9.
186. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50.
187. Marques P, de Vries F, Dekkers OM, Korbonits M, Biermasz NR, Pereira AM. Serum Inflammation-based Scores in Endocrine Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(10):e3796-e819.
188. Xu H, Pang Y, Li X, Zha B, He T, Ding H. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as an independent risk factor for papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(11):e24014.
189. Deng Y, Zhang J, Zou G, Li S, Gong Z, Yue G, et al. Peripheral Blood Inflammatory Markers Can Predict Benign and Malignant Thyroid Nodules. *International Journal of Endocrinology*. 2022;2022(1):2319660.

190. Vural S, Muhtaroglu A, Gungor M. Systemic immune-inflammation index: A new marker in differentiation of different thyroid diseases. *Medicine*. 2023;102(31):e34596.
191. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-70.

