



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**BETHESDA SINIFLAMASINA GÖRE TİP 3-4-5 TİROİD
NODÜLLERİNDE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER VE TSH
DÜZEYİNE GÖRE İKİNCİL BİYOPSİ YERİNE AMELİYAT
KARARI ALINABİLİR Mİ? İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLER VE MALİGNİTE İLİŞKİSİ**

Dr. Hazal YAZGI

UZMANLIK TEZİ

TEMMUZ 2024

BOLU



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**BETHESDA SINIFLAMASINA GÖRE TİP 3-4-5 TİROİD
NODÜLLERİNDE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER VE TSH
DÜZEYİNE GÖRE İKİNCİL BİYOPSİ YERİNE AMELİYAT
KARARI ALINABİLİR Mİ? İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLER VE MALİGNİTE İLİŞKİSİ**

Dr. Hazal YAZGI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL

Prof. Dr. Mustafa ŞİT

TEMMUZ 2024

BOLU

ETİK KURUL BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY NON-INTERVENTIONAL CLINICAL RESEARCH ETHICS COMMITTEE APPROVAL.

Sayı : 27
Konu: Kararlar

6 / 3 / 2024

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Bethesda sınıflamasına göre tip 3-4-5 tiroid nodüllerinde inflamatuvar belirtiler ve TSH düzeyine göre ikincil biyopsi yerine ameliyat kararı alınabilir mi? İnflamatuvar belirtiler ve malignite ilişkisi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Can surgery decision be made based inflammatory markers and TSH level instead secondary biopsy in bethesda Taype 3-4-5 thyroid nodules? Relationship between inflammatory markers and malignancy.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Prof.Dr.Mustafa ŞİT, Araş.Gör.Dr.Hazal YAZGI
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2024/20	Tarih (Date) 20.02.2024
	Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Başkan)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan Yardımcısı)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	ÇALIŞMAYA DAHİL
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENÇİ (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Raportör)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	

ETİK BEYAN

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Bethesda Sınıflamasına Göre tip 3-4-5 Tiroid Nodüllerinde İnflamatuvar Belirteçler ve TSH Düzeyine Göre İkincil Biyopsi Yerine Ameliyat Kararı Alınabilir mi? İnflamatuvar Belirteçler ve Malignite İlişkisi’’ başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

04/07/2024

Dr. Hazal YAZGI

TEZ ONAY BELGESİ

	BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ	DOKÜMAN KODU: KU.FR.30
	İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA	YAYIN TARİHİ: 07.11.2022
	HASTANESİ	REVİZYON NO 0
	TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ	REVİZYON TARİHİ: 0
	TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI	SAYFA NO: 1/1

Öğrencinin Adı Soyadı	HAZAL YAZGI
Doğum Yeri/Tarihi	
Mezun Olduğu Fakülte	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Diploma Tarih ve No	02.07.2018 No: 18-0564
Anabilim Dalı/Uzmanlık Alanı	Genel Cerrahi / Genel Cerrahi
Tez Danışmanı	Prof. Dr. M. Hayri ERKOL, Prof. Dr. Mustafa SİT
Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası	20.02.2024 No: 2024/20
Tez Konusu/Başlığı	Bethesda Sınıflamasına Göre Tıp 3-4-5 Tiroid Nodüllerinde İnflamatuvar Belirteçler ve TSH Düzeyine Göre İkincil Biyopsi Verine Ameliyat Kararı Alınabilir mi? İnflamatuvar Belirteçler ve malignite ilişkisi

Adayın tez savunmasının, BAŞARILI/BAŞARISIZ olduğuna OYBİRLİĞİYLE
ÇOKLUĞU ile karar verilmiştir.

04/07/2024

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

- 1) Prof. Dr. M. Hayri ERKOL.....
- 2) Prof. Dr. Mustafa SİT.....
- 3) Doç. Dr. Özgür ÇETİN.....



TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi yıllarımda öğrencileri ve uzmanlık eğitimim sırasında asistanları olma şansına eriştiğim, bana vicdanlı bir insan ve iyi bir hekim olma yolunda rol modeli olan, her türlü tecrübelerini bizlerle paylaşan, tez sürecimde ben kadar emek harcayan Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalından sevgili ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Hayri Erkol ve Prof. Dr. Mustafa Şit'e,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilimi odağına alarak, bizlerin sürekli güncel kalmamızı sağlayan, yılmadan yorulmadan öğreten, çalışkanlıkları ve özverileri ile bize örnek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Neriman Şengül, Doç. Dr. Bahri Özer ve Doç. Dr. Oğuz Çatal'a,

Meslek ile ilgili bildikleri hiçbir şeyi benden sakınmayan, her türlü sorunumda yanımda olan, değerli kıdemlilerim Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Fatih Keyif, Op. Dr. Ferdi Bolat, Op. Dr. Özgür Kurtkulağı ve beraber çalışma şansına eriştiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, her şeyimi borçlu olduğum, karşılaştığım tüm zorlukları aşmamı sağlayan annem ve babama,

Tüm üniversite ve meslek hayatım boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen, yol arkadaşım sevgili eşim Buğra Kaan Yazgı ve hayatımın neşesi, yaşam kaynağım, en kıymetli varlığım kızım Tomris Umay Yazgı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hazal Yazgı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. TARİHÇE	7
2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ.....	8
2.3. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	8
2.3.1. TİROİD BEZİ ARTERLERİ	9
2.3.2. TİROİD BEZİ VENLERİ	10
2.3.3. TİROİD BEZİ LENFATİKLERİ.....	10
2.3.4. TİROİD BEZİ İNNERVASYONU.....	10
2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ	11
2.5. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM	13
2.5.1. ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE	13
2.5.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ.....	14
2.5.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	15
2.5.4. TİROİD NODÜLLERİNİN SİTOPATOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR	17
2.6. TİROİD KANSERLERİ	19
2.6.1. PAPİLLER TİROİD KANSERİ.....	20
2.6.2. FOLİKÜLER TİROİD KANSERİ.....	21
2.6.3. HURTLE HÜCRELİ KANSER	21
2.6.4. MEDÜLLER TİROİD KANSERİ.....	22
2.6.5. ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ	22
2.6.6. TİROİD LENFOMASI.....	22
2.7. İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKÇA.....	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bethesda Sınıflaması.....	17
Tablo 2: Tanımlayıcı Bilgiler	27
Tablo 3: PLT ve PPR Değişkenlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi.....	28
Tablo 4: Yaş, LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, SII Değişkenlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi	28
Tablo 5: Hastaların Bethesda Sınıflarının Cinsiyet ile İlişkisi	29
Tablo 6: Hastalardaki Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi	29
Tablo 7: Bethesda Sınıflarına Göre Benign-Malign İlişkisi.....	30
Tablo 8: Bethesda Sınıf 3 Hastaların Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi.....	31
Tablo 9: Bethesda Sınıf 4 Hastaların Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi.....	31
Tablo 10: Bethesda Sınıf 5 Hastaların Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi.....	32
Tablo 11: Bethesda Sınıf 3,4,5 Hastaların Yaş, PLT, LYM Değerlerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 12: Bethesda Sınıf 3,4,5 Hastaların NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII Değerlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 13: Bethesda Sınıf 3 Hastaların Yaş ve PLT değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi.....	34
Tablo 14: Bethesda Sınıf 4 Hastaların Yaş ve PLT değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi.....	34
Tablo 15: Bethesda Sınıf 5 Hastaların Yaş ve PLT değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi.....	35
Tablo 16: Bethesda Sınıf 3 Hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi	35
Tablo 17: Bethesda Sınıf 4 Hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi	36
Tablo 18: Bethesda Sınıf 5 Hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi	36
Tablo 19: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların PLT ve LYM Parametreleri Açısından İncelenmesi.....	37
Tablo 20: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Yaş, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması.....	37
Tablo 21: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Benign Grupta Yaş ve PLT Değeri Açısından İncelenmesi	40
Tablo 22: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Malign Grupta Yaş ve PLT Değeri Açısından İncelenmesi	40
Tablo 23: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Benign Grupta LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değişkenleri Açısından İncelenmesi	41
Tablo 24: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Malign Grupta LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değişkenleri Açısından İncelenmesi	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid Kanseri Sınıflaması.	20
Şekil 2: LYM Parametresinin Bethesda Sınıf 4-5' i Göstermede ROC Eğrisi.....	38
Şekil 3: TSH Parametresinin Bethesda Sınıf 4-5'i Göstermede ROC Eğrisi	39
Şekil 4: PLR Parametresinin Bethesda Sınıf 4-5'i Göstermede ROC Eğrisi	39
Şekil 5: Benign Hastalarda Bethesda 3- 4,5'i Göstermede TSH, NLR, PLR için ROC Eğrisi	42



KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
ACE	: Arteria karotis eksterna
AUS	: Önemi belirsiz atipi
DİT	: Diiyodotirozin
FLUS	: Önemi belirsiz foliküler lezyon
FTK	: Foliküler tiroid kanseri
FN	: Folliküler neoplazi
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İTA	: İnferior tiroid arter
İL-2	: İnterlökin 2
İL-6	: İnterlökin 6
İL-10	: İnterlökin 10
LYM	: Lenfosit
MIT	: Monoiyodotirozin
M.Ö.	: Milattan önce
NEU	: Nötrofil
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
PDW	: Platelet dağılım genişliği
PLR	: Platelet/Lenfosit Oranı
PLT	: Platelet
PTK	: Papiller tiroid kanseri

PPR	: PDW/PLT oranı
RLN	: Nervus laryngeus recurrens
SII	: Sistemik immün-inflamasyon indeksi
STA	: Superior tiroid arter
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TG	: Tiroglobulin
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Amaç: Tiroid nodülleri, sıklıkları yaşla artan, sahip oldukları %5-15 malignite riski nedeniyle önem arz eden patolojilerdir. Ultrasonografide tiroid dokusunda şüpheli nodül görünen ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastaların patoloji sonuçları Bethesda Tanı Sınıflamasına göre tasnif edilmektedir. Altı kategoriden oluşan Bethesda sınıflamasında malignite riskine göre hastalara biyopsi tekrarı, lobektomi, moleküler analiz ya da total tiroidektomi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda kandaki inflamatuvar belirteçlerin malignite erken tanısında ve prognozun takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada seçili inflamatuvar parametrelerin ve TSH düzeyinin Bethesda sınıf 3, 4 ve 5 hastalarda maligniteyi öngörücü etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2014 - 2023 yılları arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tiroidektomi yapılan ve preoperatif İİAB sonucu Bethesda sınıf 3, 4, ve 5 olan hastalar dahil edilmiştir. Hemogram değerleri kullanılarak; NLR, PLR, SII ve PPR oranları hesaplanmış ve hastaların patoloji sonuçlarıyla değerlendirilmiştir. Veriler, SPSS 28 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerde anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki 163 hastanın %71,2'sinin kadın, yaş ortalamasının 46,52 olduğu görülmüştür. Hastaların %66,3'ü Bethesda 3, %12,3'ü Bethesda 4 ve %21,5'i Bethesda 5 sınıfında değerlendirilmiştir. Cinsiyet, yaş, PLT, PPR, NEU, LYM, TSH, NLR, PLR, SII değişkenlerinin maligniteyle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bethesda sınıf 3, 4 ve 5'in malignite oranları sırasıyla %14,8, %20 ve %80 olarak hesaplanmıştır. Bethesda sınıfları arasında LYM($p<0,05$) ve TSH($p<0,05$) değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalar Bethesda sınıf 3 ve sınıf 4-5 bir arada olacak şekilde gruplandırılarak değerlendirilmiş ve LYM ($p<0,05$) TSH($p<0,05$) ve PLR($p<0,05$) değerleri açısından

anlamli farklilik tespit edilmiştir. Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 gruplarında benign hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değışkenlerinin durumu incelenmiş ve LYM($p<0,05$), TSH($p<0,05$), NLR($p<0,05$), PLR($p<0,05$) değerlerinde anlamli farklilik saptanmıştır. Malign hastalarda anlamli farklilik saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmada Bethesda sınıfı artışı ile LYM arasında negatif, TSH arasında pozitif ilişki saptandı. Hiçbir parametrenin benign-malign ayrımında anlamli olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, malignite, bethesda, inflamatuvar, parametre



SUMMARY

Background: Thyroid nodules are important pathologies due to their 5-15% risk of malignancy, which increases with age. Pathology results for patients with suspicious thyroid nodules found on ultrasonography and who underwent fine needle aspiration biopsy are classified according to the Bethesda System. According to the Bethesda classification, which includes six categories, patients are recommended repeat biopsy, lobectomy, molecular analysis, or total thyroidectomy based on their risk of malignancy. Research has demonstrated that inflammatory markers in the blood can be utilized for early detection of malignancy and prognosis monitoring. In this study, the predictive effect of selected inflammatory parameters and TSH levels on malignancy in Bethesda class 3, 4, and 5 patients was investigated.

Materials and Methods: Patients who underwent thyroidectomy at Bolu Abant İzzet Baysal University Training and Research Hospital General Surgery Clinic between 2014 and 2023 and whose preoperative FNAB results were Bethesda class 3, 4, and 5 were included in the study. Using hemogram values, the NLR, PLR, SII, and PPR rates were calculated and compared with the patients' pathology results. The data were analyzed using the SPSS 28 package program. In all analyses, the significance value was accepted as $p < 0.05$.

Results: One hundred sixty-three patients, 71.2% female and average age 46.52, were included in the study. Of the patients, 66.3% were classified in Bethesda Category 3, 12.3% in Bethesda Category 4, and 21.5% in Bethesda Category 5. No significant relationship was found between gender, age, PLT, PPR, NEU, LYM, TSH, NLR, PLR, SII variables, and malignancy. The malignancy rates for Bethesda classes 3, 4, and 5 were 14.8%, 20%, and 80%, respectively. A significant difference was detected in LYM ($p < 0.05$) and TSH ($p < 0.05$) values among Bethesda classes. The patients were evaluated in

two groups, Bethesda class 3 and class 4-5, and there was a significant difference has been detected between these two groups in terms of LYM ($p<0.05$), TSH ($p<0.05$) and PLR ($p<0.05$) values. The LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, and SII variables of benign patients in the Bethesda Class 3 and Bethesda Class 4-5 groups were examined. Significant differences were found in LYM ($p<0.05$), TSH ($p<0.05$), NLR ($p<0.05$), and PLR ($p < 0.05$) values.

Conclusion: In the study, a negative relationship was found between the increased Bethesda class and LYM, and a positive relationship was found between the increased Bethesda class and TSH. It was observed that none of the parameters significantly distinguished between benign and malignant cases.

Keywords: thyroid, malignancy, Bethesda, inflammatory, parameter

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan bir klinik problemdir. Randomize olarak yapılan ultrasonografilerde (USG) özellikle kadın ve ileri yaş grubunda sık olmak üzere, %19–67 oranında tiroid nodülü tespit edilebilir (Oertli and Udelsman, 2007). Nodüller sıklıkla asemptomatiktir ancak %5–15 oranındaki malignite ihtimalini dışlamak gerekmektedir. Tiroid nodülünde USG ile tespit edilen bazı özellikler nodülün malignite şüphesini artırmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde USG'yle birlikte en önemli tanı yöntemidir. İİAB'de sitopatolojinin raporlamasının Bethesda Tanı Sınıflamasına göre yapılması gerektiği son ATA kılavuzunda güçlü öneri olarak sunulmaktadır. Bethesda Sistemine göre 6 tanısal kategori mevcuttur (Gul *et al.*, 2009; Yoon *et al.*, 2011; Nachiappan *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2023).

- 1) Tanısal olmayan, yetersiz
- 2) Benign
- 3) Önemi Belirsiz Atipi (AUS)
- 4) Folliküler neoplazi (FN) (Bu kategori aynı zamanda Hurtle hücreli neoplazi/Hurtle hücreli neoplazi şüphesini de içermektedir)
- 5) Malignite şüphesi
- 6) Malign

Bethesda Sisteminde sınıf 3'te %10-30, sınıf 4'te %25-40, sınıf 5'te ise %50-75 oranında malignite riski mevcuttur. Sınıf 3'te İİAB tekrarı, lobektomi veya moleküler analiz önerilmektedir. Sınıf 4'te lobektomi veya moleküler analiz, sınıf 5'te ise lobektomi veya total tiroidektomi önerilmektedir. Sınıf 3 hastalarda çoğu vakada İİAB tekrarı daha kesin bir patolojik sonuç vermektedir, ancak nodüllerin %10-30'u tekrar AUS/FLUS tanısı almaktadır.

Tekrarlayan İİAB sonucu AUS/FLUS veya daha üst bir kategori gelirse hastaya cerrahi önerilmektedir (Bongiovanni *et al.*, 2012; Nachiappan *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2023).

Nötrofiller tümör hücresi aktivasyonunu teşvik edebilen ve tümör gelişimini, invazyon ve metastazı kolaylaştırabilen, tümörü teşvik eden büyüme faktörlerini üretir ve salgılar (Hanahan and Weinberg, 2011). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) klinik uygulamada tam kan sayımına dayanan inflamasyonun bir göstergesidir. Çok sayıda çalışma, yüksek NLR'nin maligniteler, kardiyovasküler hastalık, akut solunum sıkıntısı sendromu ve fibrotik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognozun bağımsız bir belirleyicisi olabileceğini göstermiştir (Lattanzi *et al.*, 2018; Peng *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2018; Eskiizmir *et al.*, 2019). Artan nötrofiller, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) sekresyonunu inhibe ederek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır ve tümör neovaskülarizasyonunu teşvik eder, böylece tümör büyümesini ve metastazı hızlandırır (Dumitru, Lang and Brandau, 2013; Gong *et al.*, 2016a). Yapılan çalışmalarda NLR'si yüksek kanser hastalarında tedavi yanıtının daha kötü, beklenen yaşam süresinin ise daha kısa olduğu gösterilmiştir.

Plateletlerin VEGF, TNF- α , interleukin 2, 6 ve 10 (IL-2, 6, 10) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve bunun bir sonucu olarak inflamasyonu arttırarak kansere yatkınlık oluşturabileceği gösterilmiştir. Plateletlerin bu etkisine karşılık lenfositler konağın kansere cevabında önemli rol oynamaktadır. Tümör infiltre lenfositler solid tümörleri infiltre eden primer immün cevap elemanlarıdır. Bunun dışında lenfositlerin vücudun tümöre karşı verdiği immün cevabı düzenleyici rolleri bulunmaktadır. Çalışmalar yüksek platelet/1x lenfosit oranının birçok kanser türünde kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Yakirevich and Resnick, 2007; Templeton *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2018; Russo *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2024). Plateletlerin ayrıca neovaskülarizasyonu artırarak, savunma mekanizmalarını bozarak

ve metastaz için uygun ortamı hazırlayarak tümörün yayılmasını kolaylaştırdığını gösteren kanıtlar vardır (Stone *et al.*, 2012). Yapılan diğer çalışmalar platelet dağılım genişliğinin (PDW) de malignitelerin erken tanısında bir gösterge olabileceğini doğrulamıştır (Cheng *et al.*, 2017; Dincel and Bayraktar, 2017; Machairas *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019). PDW'yi platelet (PLT) ile birleştiren çalışmalar, platelet dağılım genişliğinin platelet sayısına oranının (PPR) hastalık şiddeti ve kanser ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir (Takeuchi *et al.*, 2017; Purbiya *et al.*, 2018). Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri kullanılarak hesaplanan bir parametredir. Yüksek SII seviyeleri kanser hastalarında inflamatuvar yanıtın artmasına ve bağışıklık tepkisinin azalmasına neden olur ve hayatta kalma üzerinde olumsuz etkisi vardır (Zhong, Huang and Chen, 2017).

Tüm bu parametreler periferik venöz sistemden bakılan, rutin, basit ve ucuz bir test olan hemogram tetkiki içerisinde yer almaktadır. Çalışmada 2014 – 2023 yılları arasında BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalarda Bethesda sınıflamasına göre sınıf 3, 4, ve 5 olan grupta malignite riskinin hemogram parametrelerinden bakılan inflamatuvar belirteçlere göre değerlendirilmesi planlanmıştır. Böylelikle bu hastalarda ikincil biyopsi yerine ameliyat açısından değerlendirme sağlanabilmesi, riski yüksek hastalarda ameliyat esnasında malignite durumunun göz önünde bulundurulabilmesi, zamandan ve maliyetten tasarruf elde edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Guatr ile ilgili en eski bilgiler milattan önce (M.Ö.) 2700'lü yıllarda Çin tıbbına uzanmaktadır (Langer P., 1960). Çinlilerin M.Ö. 1600'den beri tedavi için yanmış sünger ve deniz yosunu kullandıkları bilinmektedir (Leoutsakos, 2004). M.Ö. 2000'li yıllara uzanan Antik Hint tıbbı metinlerinde de guatrın tanımlandığı görülmekte, M.Ö. 1500'lü yıllarda eski Mısırda tiroid hastalıklarının cerrahi olarak tedavi edildiği bilinmektedir (Langer P., 1960).

12. yüzyıla gelindiğinde, guatrın cerrahi tedavisi günümüzdeki kadar ayrıntılı anlatılmış, 1600'lü yıllarda bilinen ilk tiroidektomi tarif edilmiş ve 19. yüzyılın başında Paris'te, Bernard Courtois (1771-1838) tarafından iyot keşfedilmiş ve sonrasında guatr tedavisinde kullanılmıştır (Leoutsakos, 2004).

19. yüzyıl ilk yarısında sadece acil durumlarda yapılan ve mortalitesi yüksek olan tiroid cerrahisi, yüzyılın ikinci yarısında tiroid anatomisinin öğrenilmesiyle daha güvenli hale gelmiştir (Mohebatı and Shaha, 2012). Theodor Kocher, 1883'te tiroid cerrahisinin temelini oluşturan ünlü bir makale yayınlamış ve ardından William Stewart Halsted, George Washington Crile, Charles Mayo ve James Berry gibi isimler cerrahinin önde gelen isimleri olmuştur (Vellar, 1999; Rogers-Stevane and Kauffman, 2008).

1996'da Gagner, ilk endoskopik tiroid işlemini gerçekleştirmiş, 1998'de Miccoli de minimal invaziv video destekli tiroidektomi (MIVAT) tekniğini tanıtmıştır (Rogers-Stevane and Kauffman, 2008). Tiroid cerrahisinin gelişimi, uzmanlaşmış merkezlerde multidisipliner yaklaşıma yönelmeyle günümüze kadar devam etmiştir.

2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi insan embriyosunda gelişen ilk endokrin bezdir. Boyun bölgesinde yer alır ve foliküler ve parafoliküler hücreler olarak adlandırılan iki farklı hücre tipi içerir. Foliküler hücreler tiroid hormonlarının (T3, T4) depolanması ve salınımını sağlarken, parafoliküler hücreler ise kalsitonin hormonunun üretiminden sorumludur. Bu iki hücre tipinin farklı embriyolojik kökenleri mevcuttur. Foliküler hücreler, ön barsak tabanından (medyan primordium) kaynaklanırken, parafoliküler hücreler ise ultimobronşial gövde içindeki hücrelerden (lateral primordium) kaynaklanmaktadır. Gelecekteki foliküler hücreler gebeliğin 29. gününden itibaren tiroglobulin (TG) oluşturma kapasitesini kazanırlar. Yaklaşık olarak 48. günde tiroid bezi trakeanın önünde, krikoid kıkırdağın hemen altındaki nihai konumuna ulaşır ve foliküller oluşmaya başlar. 10-12. hafta düzeyinde de kolloid içeren foliküller görünür hale gelir ve tiroid bezi iyotu kullanmaya başlar (Mansberger and Wei, 1993; De Felice and Di Lauro, 2004; Trueba *et al.*, 2005).

Tiroid bezi fonksiyonları bir dizi transkripsiyon faktörü tarafından düzenlenir. Bu faktörlerdeki mutasyonlar doğuştan tiroid hastalıklarına neden olabilir. Fetal beyin gelişimi için iyot önemli bir yer tutmaktadır. Şiddetli iyot eksikliği olan bölgelerde yaklaşık 13,5 puanlık IQ kaybı geliştiği görülmüştür. İyot eksikliğinin sonraki yaşamda da gelişimsel anomaliler ve öğrenme kabiliyetinde azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür (Kratzsch and Pulzer, 2008).

2.3. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi, yetişkinlerde yaklaşık olarak 15-25 gr. ağırlığındadır ve bir istmusla birbirine bağlanan sağ ve sol lobdan oluşur. Lobların boyutu yaklaşık olarak uzunluğu 4 cm, genişliği 15-20 mm ve kalınlığı 20-39 mm arasındadır. Çeşitli tiroid hastalıklarında boyut değişiklikleri olabilmektedir. Bez, gerçek lobülasyonları olmayan, ince fibröz bir kapsül ile

sarılıdır. Derin servikal fasya tarafından da gevşek bir yalancı kapsül oluşturulur.

Tiroid bezi, zengin damar ağına sahip endokrin bir organdır. Boynun ön-alt bölgesinde, trakeanın anteriorunda, C5-T1 hizasında yer alır. Tiroid lobları medialde larenks ve trakea, lateralde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kas arasında yerleşiktir. Anteriorda yüzeysel fasya ve platisma yer alırken, posteriorda derin servikal fasya tarafından oluşturulan Berry ligamanı ile trakea duvarına tutunur. Berry ligamanı krikoid kıkırdağa bağlıdır ve nervus laryngeus recurrens ile olan komşuluğu nedeniyle cerrahi öneme sahiptir. %15-75 arası oranda orta hattın iki yanında uzanan piramidal lob bulunabilir (Mansberger and Wei, 1993; Bliss, Gauger and Delbridge, 2000; Fancy, Gallagher and Hornig, 2010; Mohebatı and Shaha, 2012; Stathatos, 2019).

2.3.1. TİROİD BEZİ ARTERLERİ

Tiroid bezinin kanlanması sağlayan ana arterler birer çift olarak superior tiroid arter (STA) ve inferior tiroid arterdir (İTA). Bazen trunkus brakiosefalikus ve arkus aortadan köken alan arteria tiroidea ima bulunabilir (Branca et al., 2022).

Superior Tiroid Arter, arteria karotis eksternanın (ACE) bifurkasyona yakın bir yerinden çıkan ilk dalıdır. Tiroid bezinin üst lobunun posteromedialinden beze girer. STA'nın sternokleidomastoid, ventral medial ve dorsal lateral olmak üzere üç dalı mevcuttur. Bu dallar, karşı taraf lob ile kollateraller oluşturmayı sağlar (Vázquez *et al.*, 2009; Mohebatı and Shaha, 2012).

Inferior Tiroid Arter, subklavian arterin trunkus tiroservikalisinden çıkar. Lobların posterior yüzeyinde ön ve arka olmak üzere iki dal oluşturarak alt kutuptan beze girer. İTA, üst özefagus, trakea ve paratiroid bezlerinin de kanlanmasını sağlar (Mohebatı and Shaha, 2012; Branca *et al.*, 2022).

Arteria Tiroidea İma; arkus aorta, subklavyen arter, brakiosefalik gövde, ortak karotis arter veya internal torasik arterlerden kaynaklanabilir. Küçük bir damar olmasına rağmen bazı

kişilerde inferior tiroid arterin yerine geçip bezin ana arteri haline gelebilir. Yerleşimi dolayısıyla trakeostomi sırasında yaralanma riski mevcuttur (Mohebati and Shaha, 2012).

2.3.2. TİROİD BEZİ VENLERİ

Tiroid kapsülünde bağ doku ve loblar arasında seyreden yoğun bir venöz ağ bulunmaktadır. Bu küçük venöz ağ yapısı birleşerek superior, orta ve inferior tiroid venlere dökülmektedir (Mohebati and Shaha, 2012; Stathatos, 2019). Superior ve orta tiroid venler internal juguler vene, inferior tiroid venler ise trakeanın önünde birbirleriyle anastomoz yaparak brakiosefalik vene drene olurlar. Tiroidin yoğun venöz ağ yapısı tiroidektomi ve trakeotomi gibi girişimlerde kanama sebebi olabilmektedir (Fancy, Gallagher and Hornig, 2010; Stathatos, 2019).

2.3.3. TİROİD BEZİ LENFATİKLERİ

Tiroidin lenfatik drenajı venöz drenajı ile paralellik gösterir. Lenfatik kanallar kapsülün hemen altında bulunur. Superior ve orta tiroid venlere eşlik eden lenfatik kanallar derin servikal lenf nodlarına drene olurken, inferior venlerle seyredenler servikal pleksusun alt nodlarına, supraklavikular, paratrakeal ve parafarengeal nodlara açılırlar. Lenf nodlarına uğramadan doğrudan subklavian vene drene olan lenfatikler de tanımlanmıştır (Fancy, Gallagher and Hornig, 2010; Mohebati and Shaha, 2012; Stathatos, 2019).

2.3.4. TİROİD BEZİ İNNERVASYONU

Larengeal kompleks vagus sinirinin dalları tarafından innerve edilir. Vagus siniri kafa tabanını terk ettikten sonra karotis kılıfına girerek vena jugularis interna ve arteria karotis internanın arkası ve arasında uzanır (Mansberger and Wei, 1993; Bliss, Gauger and Delbridge, 2000; Mohebati and Shaha, 2012).

Nervus laryngeus recurrens (RLN) sol tarafta vagustan, arkus aortayı çaprazladığı

kısımda ayrılır ve aortanın etrafından dolaşarak trakeoözefageal olukta seyrederek larinkse girer. Sağ nervus laryngeus recurrens ise vagusu sağ subklavyen arteri çaprazladığı yerden terk ederek yine trakeoözefageal olukta seyredip tiroid kıkırdağın alt boynuzunun arkasından larinkse girer. Nervus laryngeus recurrens inferior tiroid arterle yakından ilişkilidir. Olguların yaklaşık yarısında sağ sinir arter dalları arasında, yine yarısında sol sinir arterin arkasında yerleşimlidir. RLN, miks motor, duysal ve otonomik fonksiyonlara sahip olup intrinsek laringeal kasları innerve eder. RLN hasarında etkilenen tarafta vokal kord paralizisi gelişmektedir. Sinir iki taraflı olarak hasar görürse tam ses kabı ya da hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir (Fancy, Gallagher and Hornig, 2010; Mohebatı and Shaha, 2012; Stathatos, 2019).

Nervus laryngeus superior, inferior vagal gangliondan köken alır. Hiyoid kemik büyük boynuzu hizasında internal ve eksternal dallara ayrılır. Daha büyük olan internal dalı tirohyoid kas ve membranı arasında seyreder, ardından superior laringeal arter ve venle birlikte membranı penetre eder. Nervus laryngeus superiorun internal dalı supraglottis ve pyriform sinüs duyusunu sağlar. Eksternal dalı tiroid kartilajın superior dalında mediale döner ve posteriora seyreder. Eksternal dal genellikle superior arterin derininde seyretse de önüne doğru çapraz yapabilir veya dalları arasında seyredebilir. Eksternal dal constrictor pharyngis inferior ve krikotiroid kasın motor işlevlerini innerve eder (Bliss, Gauger and Delbridge, 2000; Fancy, Gallagher and Hornig, 2010; Mohebatı and Shaha, 2012; Stathatos, 2019).

2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi; metabolizma hızı, enerji harcaması ve organ fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi kritik rollere sahip son derede önemli bir bezdir. Mikroskopik olarak her birinde 20-40 folikül bulunan lobüllere ayrılmıştır. Erişkin tiroid bezinde ortalama 3×10^6 folikül bulunmaktadır. Her bir folikül küboidal epitelle çevrilidir ve ortasında kolloid deposu içerir. Foliküllerin arasında da kalsitonin hormonu üreten parafoliküler hücreler yer alır

(Kirsten, 2000; Benvenga *et al.*, 2018).

Tiroid bezi Tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve kalsitonin olmak üzere üç temel hormonun üretiminden sorumludur. İyot, tiroid hormon üretimi için kritik bir yere sahiptir. Gıdalarla alınan iyot, inorganik iyodid olarak gastrointestinal yolla emilerek ekstraselüler boşluğa yayılır ve adenosin trifosfat (ATP) bağımlı bir yolla foliküler hücrelerin içine taşınır. İyodid hücre içine girdikten sonra hızlıca apikal yüzeye geçer ve ekzositik veziküllere taşınır. Burada okside olup tiroglobulin üstündeki tirozin köklerine bağlanır. Bağlanma sonunda ya tekli yapıda monoiyodotirozin (MIT) ya da çiftli yapıda diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT oluşumu tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir. Tiroglobulin ve TPO enzimleri tiroid foliküler hücreleri için spesifiktir ve otoimmün tiroid hastalıkları tanı tedavisinde ve diferansiye tiroid kanserlerinin izleminde önemli role sahiptir. MIT ve DIT bağlanarak T3 ve T4 adındaki iki biyolojik aktif molekülün oluşumunu sağlar. Bu enzimler tiroglobuline bağlıdır ve kolloid içinde depolanır. Tiroglobulinin hidrolize olmasıyla da serbest T3, T4 ve mono ve diiyodotironinler salınır. Bu ürünler sonrasında da deiyonize olarak tiroisitlerce tekrar kullanılacak olan iyodidleri üretirler (Kirsten, 2000; Lal and Clark, 2016).

Kalsitonin, parafoliküler hücrelerden salgılanan 32 aminoasitlik bir polipeptittir. Osteoklast yüzey reseptörlerinde görev alarak kalsiyum emilimini inhibe eder ve periferik serum kalsiyum seviyelerini düşürür (Benvenga *et al.*, 2018; Smith, Hanks and Salomone, 2018).

Tiroid hormon sekresyonu hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı tarafından düzenlenir. Hipotalamus tirotropin releasing hormon (TRH) üretir, bu hormon da hipofizi tiroid stimulan hormon (TSH) veya tirotropin salgılaması için uyarır. TSH hormonu da iyot tutulumunu, tiroid hormon salgılanmasını ve salınımını, tiroid bezi sellüleritesi ve vasküleritesinde artış sağlar. TSH salgılanması da T3 ve T4 tarafından negatif feedback yoluyla düzenlenir (Lal and Clark, 2016; Benvenga *et al.*, 2018).

Tiroid hormonları vücuttaki hemen her sistemi etkiler. Fetal beyin gelişimi, iskelet maturasyonu, metabolik hız artışı, ısı üretimi, kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkileri, gastrointestinal motilite artışı ve daha birçok kritik göreve sahiptir (Lal and Clark, 2016; Smith, Hanks and Salomone, 2018).

2.5. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodülleri, çevresindeki normal tiroid dokusundan farklı yapıda, bez içerisinde yer kaplayan, tiroid parankiminden radyolojik görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilebilen lezyonlardır (Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

Tiroid nodülleri yaklaşık %19-67 arasında bulunmakta ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. 40 yaş üstü bireylerin yaklaşık yarısında tiroid nodülü gözlenmektedir. Ülkemizde de sonografik olarak tespit edilen tiroid nodülü oranı 18-65 yaş arasında %23,5 iken, 65 yaş üzerinde bu oran %37'ye yükselmektedir. Tiroid nodülleri sıklıkla asemptomatik olmasına karşın, yaklaşık %5-15'inde görülen malignite riski nedeniyle klinik öneme sahiptir (Remonti *et al.*, 2015; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

Tiroid nodülü etiyojisinde benign nodüler guatr, basit veya hemorajik kistler, foliküler adenom, fokal tiroidit, papiller karsinom, foliküler karsinom, hurtle hücreli karsinom, kötü diferansiye karsinom, medüller karsinom, anaplastik karsinom, tiroid lenfoması, primer nadir maligniteler ve metastatik tümörler yer almaktadır (Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

2.5.1. ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Kişide tiroid nodülü tespit edildiğinde, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene büyük önem taşımaktadır. Kişinin yaşı, daha önceki tiroid fonksiyon testleri, nodülün hızlı şekilde büyümesi, bası semptomları gelişmesi, daha önce yapılan ultrason ve varsa biyopsi incelemeleri, baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü ve ailedeki tiroid hastalıkları detaylıca

irdelenmelidir. Kişide palpasyonla bir tiroid nodülü saptandığında öncelikle başlangıç TSH değerlendirmesi yapılmalı, ardından da tiroid ultrasonografisi yapılarak nodülün kanser olma riskini artırabilecek ultrasonografik özellikler değerlendirilmelidir (Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

Fizik muayenede ise tiroid bezinin palpasyonu ile beraber boyun lenf nodları da kapsamlı şekilde incelenmelidir. Bezin boyutları, nodüllerin yapısı, büyüklüğü, sertliği, sayısı, eşlik eden lenf bezleri varlığı ve palpasyonda ağrı olması durumu dikkatlice not edilmelidir. Sert, çevre dokulara fikse nodül, lenfadenopati varlığı, bası bulguları ve vokal kord paralizisi maligniteden şüphelendirmelidir (Bomeli, LeBeau and Ferris, 2010; Popoveniuc and Jonklaas, 2012; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

2.5.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

Tiroid fonksiyon testleri, nodül ve diğer tiroid patolojilerinde tarama, tanı, tedavi ve takip sırasında yol gösterici olmaktadır. Hastaların şikayetleri ve bulguları doğrultusunda istenen tiroid fonksiyon testlerini bu bulgularla birlikte değerlendirmek gerekmektedir. En doğru sonuçlar periyodik aralıklarla yapılan değerlendirmelerle alınmaktadır (Carvalho, Perez and Ward, 2013; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

TSH; Tiroid ile ilişkili semptomu olmayan bireylerde tarama amaçlı kullanılmaktadır. Kandaki tiroid hormonlarıyla aralarında ters ilişki vardır ve serum hormon seviyelerinin değişiminden etkilenir. Tiroid nodülü olan tüm hastalarda yapılacak ilk değerlendirmedir.

Serbest T4 (sT4): Total T4 ölçümleri tiroid bağlayıcı proteinlerin düzey değişiklikleri gibi nedenlerle çok kullanılmaz. Onun yerine kandaki serbest düzeyleri incelenir. TSH düzeyi yüksekse yalnızca sT4; TSH değeri düşükse sT4 ve sT3 değerlerine bakılmaktadır.

Serbest T3 (sT3): sT4 ölçümlerine benzer olmasına rağmen güvenilirliği daha düşüktür. T3 toksikozu, hipertiroidi-tirotoksikoz ayrımı, ilaç kullanan hastaların takibi gibi

durumlarda ölçülmesi önerilir.

Tiroglobulin ve kalsitonin ilk değerlendirme testi olarak kullanılmamalıdır (Andersen *et al.*, 2003; Carvalho, Perez and Ward, 2013; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

2.5.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ultrasonografi günümüzde tiroid bezinin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Tanısal açıdan kullanılabilirliği sınırlı olsa da tiroid bezinin boyutları, tiroid lezyonları, tiroidit gibi diffüz hastalıkları, komşu yapılar, doppler yardımıyla vasküler yapıları hakkında değerli bilgiler verir. Modern metotlar 2 mm'ye kadar olan lezyonların görüntülenmesini sağlamaktadır. Nodüllerin anatomik özellikleri, nodül takibi, cerrahi planlanması ve rekürrens saptanmasında değerli bir tetkiktir. Ayrıca ince iğne aspirasyon biyopsisi işleminde kılavuz olarak kullanılır (Yoon *et al.*, 2011; Popoveniuc and Jonklaas, 2012; Nachiappan *et al.*, 2014; Remonti *et al.*, 2015; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

Tiroid bezi USG ile değerlendirilirken nodülün varlığı, lokalizasyonu ve boyutu dışında, histopatolojik özellikleri, sınır özelliği, kanlanma özelliği açısından da bilgi sağlanabilir. Tiroid USG sırasında nodüller tanımlanırken kullanılan karakteristik özellikler bulunmaktadır.

Ekojenite; normal tiroid parankimi hiperekoiktir. Solid nodüller incelenirken normal tiroid dokusuna göre tarif edilmelidir. İzoekoik nodüller normal tiroid parankimi ile aynı ekojenitesi olan, hiperekoik nodüller normal tiroid dokusundan daha parlak olan, hipoekoik nodüller normal tiroid dokusundan daha koyu olan, belirgin hipoekoik nodüller ise ekojenitesi çevre boyun kasları kadar veya onlardan daha koyu olan nodüllerdir.

İçerik; nodülün sıvı içeriği, miktarı ve oranıdır. Tiroid nodülleri solid veya kistik karakterde olabileceği gibi iki karakter özelliklerini de birlikte gösterebilirler.

Kalsifikasyonlar; hiperekojenik yansıma yaparlar. 1 mm'den küçük kalsifikasyonlara mikrokalsifikasyon, büyüklerine makrokalsifikasyon denir.

Kenar özellikleri; nodül ve çevre tiroid parankimi arasındaki sınırın değerlendirilmesidir. Tiroid parankimi homojense nodüller daha net ayırt edilebilirken tiroidit gibi heterojen parankime neden olan hastalıklarda ayırım daha zordur. Nodüller, sınırları net ayırt edilemeyen, infiltratif/düzensiz, halo bulunduran kenarlara sahip olabilirler.

Nodül şekli ve boyutları; nodüllerin ön arka mesafesi ile transvers mesafelerinin değerlendirilmesi malignitede yol gösterici olabilir. Ön-arka eksenindeki büyüme nodülün maligniteye daha yatkın olduğunu gösterebilmektedir.

Damarlanma; nodül kanlanması doppler görüntülemelerle değerlendirilir. Üç evre tanımlanmıştır; tip 1 kanlanma; nodül kanlanması yok, tip iki kanlanma; nodül periferinde kanlanma var, tip üç kanlanma; nodül içinde ve periferinde kanlanma mevcut.

Tüm bu nodül özellikleri birlikte değerlendirilerek malignite şüphesi olup olmadığı kararına varılır. Tek bir şüpheli bulgu malignite tanısı koydurmazken, şüpheli bulgu olmaması da malignite tanısını dışlamaz. Malign nodüller sıklıkla hipoekoik ekojenitede, infiltratif, spiküle ve/veya düzensiz kenarlı, solid, uzunluğu genişliğinden fazla nodüllerdir (Gul *et al.*, 2009; Tutuncu *et al.*, 2014; Remonti *et al.*, 2015; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

Tiroid dokusunun iyot tutma kapasitesinden yararlanılarak iyot ya da iyodür analogları radyoaktif iyot uptake ile yapılan sintigrafik görüntüleme çalışmaları, tiroid bezinin boyutu ve yerleşimi, hipertiroidizm etiyojisi, tiroidit, nodül fonksiyonlarını inceleme, benign/malign tümör ayırımı, tiroid hücrelerindeki fokal ya da diffüz patolojilerin saptanması ve lokalizasyonunu gösterme amacıyla kullanılmaktadır (Okosieme *et al.*, 2010; Nachiappan *et al.*, 2014; Gökçay Canpolat and Şahin, 2023).

2.5.4. TİROİD NODÜLLERİNİN SİTOPATOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR

Riskli tiroid nodülleri olan hastalarda ilk değerlendirmede yapılacak olan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi hızlı, güvenilir ve maliyet etkin bir yöntemdir. Hastalara cerrahi eksizyon gerekip gerekmeyeceğinin belirlenmesinde de önemli bir tanı aracıdır (Bongiovanni *et al.*, 2012).

2007 yılında ABD Maryland Bethesda eyaletinde bir konferans düzenlenmiş ve Tiroid Sitopatolojisini standart bir şekilde raporlamak için Bethesda Sınıflaması oluşturulmuştur (Bongiovanni *et al.*, 2012).

6 sınıf altında incelenen Bethesda sistemi Tablo 1’de özetlenmiştir (Bongiovanni *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2023).

Tablo 1: Bethesda Sınıflaması

Bethesda Sınıfı	Tanısal Kategori
Sınıf 1	Nondiagnostik
Sınıf 2	Benign
Sınıf 3	AUS
Sınıf 4	FN
Sınıf 5	Malignite şüpheli
Sınıf 6	Malign

Sınıf 1 içerisindeki nondiagnostik kavramı yalnızca kist sıvısı içeren, neredeyse hücresel olmayan, kanın pıhtılaşma ve kuruma artefaktı olan örnekleri içermektedir. Sınıf 2, foliküler nodüler hastalıkla uyumlu, hashimoto tiroiditi, granülomatöz tiroidit ile uyumlu örnekleri içermektedir. Sınıf 3’te önemi belirsiz atipi durumu söz konusuysa, sınıf 4 içerisinde hurtle hücre tipi de yer almaktadır. Sınıf 5 içerisinde papiller, medüller, metastatik karsinom ve lenfoma açısından şüpheli durumlar yer alırken, sınıf 6 içinde papiller, foliküler, medüller, anaplastik karsinom, squamoz hücreli karsinom, metastatik malignite ve

non Hodgkin lenfoma yer almaktadır (Ali *et al.*, 2023). Evrelere göre malignite riski yüzdeleri sırasıyla 1-4, 0-3, 5-15, 15-30, 60-75 ve 97-99 olarak değerlendirilmiştir (Bongiovanni *et al.*, 2012).

Bethesda sınıf 1’de USG eşliğinde biyopsi tekrarı önerilmektedir. Bazı çalışmalarda başlangıçta tanısal olmayan nodüllerde ikinci biyopsinin 3 aydan daha kısa sürede yapılması durumunda tanı almadaki verimliliğin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum biyopsi esnasında olan kanama durumunun nodülün özelliklerinin belirlenmesini zorlaştıracığıyla açıklanmaktadır. Ancak USG bulguları ve klinik bulgular malignite açısından şüpheli olan hastalarda bekleme süresinin kısa tutulmasının uygun olacağı ifade edilmektedir. Tekrarlanan biyopsiyle de nondiagnostik olarak adlandırılan nodüllerde cerrahi önerilmektedir (Haugen *et al.*, 2016; Souteiro, Polónia and Eloy, 2019; Ali *et al.*, 2023).

Bethesda sınıf 2 hastalarda klinik ve USG takibi yapmak yeterlidir. Bu grup hastalarda nodül boyutu 4 cm ve üzeri olanlarda malignite riskinin artıp artmadığı ve takibin nasıl yapılacağı halen belirsizliğini sürdürmektedir (Haugen *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2023).

Bethesda sınıf 3’te İİAB tekrarı, moleküler değerlendirme ya da tanısal lobektomi önerilmektedir. Sınıf 4 hastalarda tanısal lobektomi ya da moleküler testler, sınıf 5’te moleküler testler, lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi, sınıf 6 hastalarda ise lobektomi ya da total tiroidektomi önerilmektedir. İİAB özellikleri foliküler neoplazi olarak değerlendirilen hastalarda nihai patoloji sonucu %30 oranında benign foliküler nodül olarak saptanmıştır. Bu nedenle mortalitesi yüksek olan ağır bir cerrahi tercih etmeden önce yapılacak cerrahi işlemin tipini (lobektomi ve total tiroidektomi) belirlemek için moleküler analiz yapılabilir. “Tümörden şüpheleniliyor” veya primer tiroid malignitesinden ziyade metastatik tümörü işaret eden “malign” şeklinde yorum durumunda cerrahi endikasyon olmayabilir (Haugen *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2023).

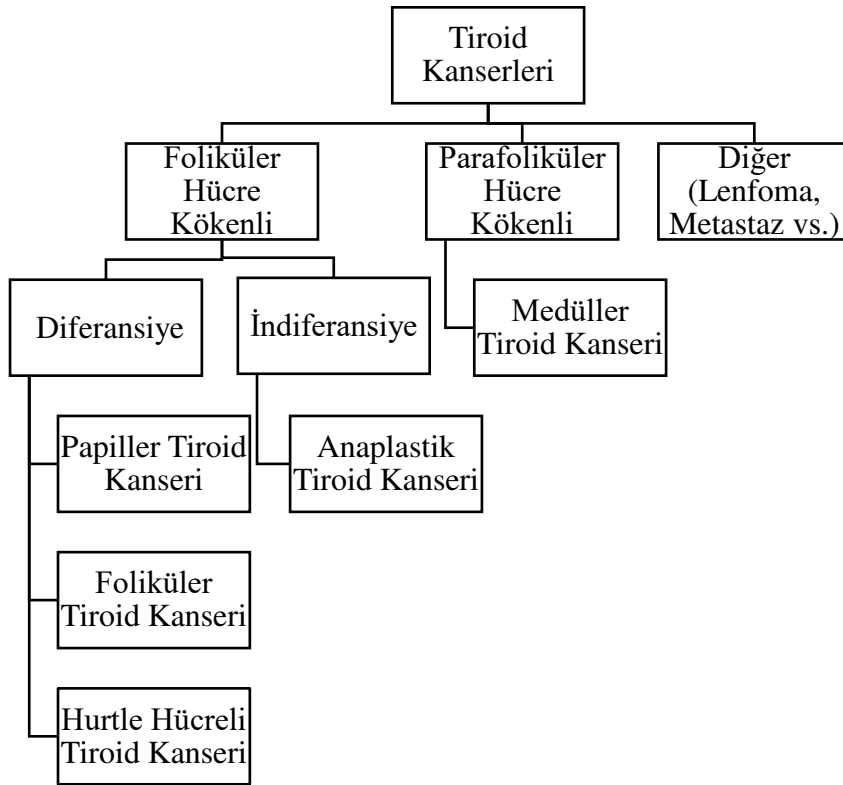
Kişide tek, sitolojik olarak belirsiz nodül varlığında lobektomi önerilebilir. Bu yaklaşım klinik ve USG verileri, yapıldıysa moleküler testler ve hastanın tercihinine göre belirlenebilir. Sitolojik olarak malignite şüphesi olan, karsinoma spesifik bilinen mutasyonlar pozitif görülen, USG’de şüpheli bulguları ya da büyük (>4 cm) nodülleri olan hastalarda total tiroidektomi tercih edilebilir. İki lobda da belirsiz nodülleri olan ve komorbid kişilerde ilerleyen dönemde gerekebilecek karşı lob cerrahi ihtimalini önlemek için bilateral total ya da totale yakın tiroidektomi yapılabilir. Nodülün tek başına çıkarılması, kısmi lobektomi ve etkilenmemiş tarafta arka kapsülle birlikte >1 g doku bırakan subtotal tiroidektomi olası tiroid kanseri için uygun görülmeyen ameliyatlardır (Ali *et al.*, 2023).

Total tiroidektomideki laringeal sinir yaralanması, hipokalsemi, kanama ve hematoma gibi riskler tiroid lobektomisinden önemli ölçüde daha yüksektir. Total tiroidektomi sonrası ömür boyu tiroid hormon replasmanı gerekirken, lobektomi sonrası bu oran oldukça düşüktür (Verloop *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2023).

2.6. TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin kökenli malignitedir. İyi diferansiye tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri olarak üç temel gruba ayrılır. İyi diferansiye kanserler en sık görülen gruptur ve tüm tiroid kanserlerinin %95’ini oluşturur. Bunlar tiroid foliküler hücrelerinden gelişir ve papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK) ve Hurtle hücreli kanser olarak üç alt sınıfta incelenirler. Nöroendokrin kaynaklı (parafoliküler) hücrelerden gelişen medüller tiroid kanseri kalsitonin hormonu üretir. En ölümcül tiroid kanseri olan anaplastik tiroid kanseri çok ender görülür. Sıklıkla papiller veya foliküler kanser zemininden gelişse de anaplastik kanser olarak da başlayabilir (Guerrero and Clark, 2013; Lal and Clark, 2016).

Tiroid Kanseri sınıflaması Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Tiroid Kanseri Sınıflaması.

2.6.1. PAPİLLER TİROİD KANSERİ

İyot yeterli yaşam bölgelerinde tüm tiroid malignitelerinin %80’ini oluşturur. Çocuklarda ve eksternal radyasyon maruziyeti olanlarda baskın olan tiroid kanseridir. Palpable nodül veya insidental görüntüleme bulgusu olarak saptanabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile kesin tanı konabilir. Biyopside intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve nükleer oluklanma tanıyı doğrular. Çoğu evrede 10 yıllık sağkalım %95’ten fazla olsa da prognozu değiştirebilecek faktörler vardır. Tanı anında >40 yaş, erkek cinsiyet, kapsüller invazyon, ekstratiroidal uzanım, metastaz varlığı, >4 cm tümör boyutu, kötü differansiye tümörler düşük sağkalım ile ilişkilidir (Guerrero and Clark, 2013; Uludağ *et al.*, 2013; Lal and Clark, 2016).

2.6.2. FOLİKÜLER TİROİD KANSERİ

İyi diferansiye tiroid kanserlerinin ikincisidir ve tüm tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Daha sıklıkla iyot eksikliği olan bölgelerde rastlanırken radyasyon maruziyeti ile ilişkisi güçlü değildir. Papiller kanserlere göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. İİAB ile benign foliküler lezyonlar ve foliküler kanser ayrımı yapılamazsa da mutasyon saptanması kanserin güçlü bir göstergesidir. Yine de uzak metastaz yoksa foliküler kanserlerin preoperatif tanısı zordur. Servikal lenfadenopatiye nadir rastlanır. Hematojen yolla uzak metastazlar görülebilmektedir. Minimal invazif kanserlerde 10 yıllık mortalite %2,8 iken yaygın invaziflerde %13,7 olarak saptanmıştır. Uzak metastaz görülen vakalarda 5 yıllık mortalite riski %46,6'ya kadar çıkabilmektedir. Genç yaş en iyi prognoz gösteren gruptur. Primer tümör boyutu önemli bir prognostik faktördür. Ses kabalaşması ve klinik değerlendirmede kitlenin sert fiksasyonu kötü prognozu gösterir (Sobrinho-Simões *et al.*, 2011; Karakoç and Özenç, 2013; Lal and Clark, 2016).

2.6.3. HURTLE HÜCRELİ KANSER

Foliküler kanserlerin alt tipi olarak tanımlanmıştır. Vasküler ve kapsüler invazyon baskındır. Histolojik olarak artmış mitokondri sayısının neden olduğu granüler ve eozinofilik sitoplazmayla karakterize bir görünüme sahiptir. Daha sık multifokal ve bilateralirler, radyoaktif iyot tutulumu düşüktür ve daha çok metastaz ve mortaliteye neden olurlar. Tedavisi foliküler kanserle benzerdir. Unilateral kanserlerde lobektomi ya da istmektomi yeterliken invazyon tespit edilirse total tiroidektomi uygulanmalıdır (Yutan and Clark, 2001; Guerrero and Clark, 2013; Lal and Clark, 2016).

2.6.4. MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Tiroid kanserlerinin %4-10'unu oluştururlar. Kalsitonin üreten parafoliküler (C hücreleri) hücrelerden gelişir. Patoloji ve biyolojisi epitelial tiroid tümörlerinden farklıdır. Diğer tiroid patolojileri ile senkron veya metakron ilişkisi saptanmamıştır. Palpable tiroid kitlesi ve yüksek kalsitonin seviyelerinin varlığı tanı açısından önemlidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve serum kalsitonin ölçümü kombinasyonu ile tanı konur. Ağrı daha siktir, lokal invazyon varlığında disfaji, dispne ya da disfoni gibi semptomlar görülür. Tiroid kanserlerine bağılı ölümlerin %13,4'ünden sorumludur. Prognozu iyileştirebilecek en önemli faktör erken tanıdır. Tedavisinde total tiroidektomi yapılmalıdır (Leboulleux *et al.*, 2004; Guerrero and Clark, 2013; Uludağ and İşgör, 2013; Lal and Clark, 2016).

2.6.5. ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ

Çoğunlukla ileri yaş grubunda ortaya çıkan diferansiye tiroid foliküler epitelinden köken alan indiferansiye tiroid malignitesidir. Tüm tiroid malignitelerinin %1'ini oluşturur. Endemik guatr bölgelerinde daha fazla görülür. En agresif tiroid kanseri formudur. Klinik tablo hızlı lokal invazyon ve hızlı obstrüksiyonla karakterizedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi %90 oranında tanı koydurucudur. Tanı sonrası sağ kalım ortalama altı aydır ve mortalite oranı %90 dolaylarındadır. Çoğu hasta tanıdan birkaç ay sonra primer hastalık ya da lokal invazyona bağılı solunum yetmezliği ile kaybedilir (Bükey and Teksöz, 2013; Guerrero and Clark, 2013; Lal and Clark, 2016).

2.6.6. TİROİD LENFOMASI

Tiroidin primer lenfoması oldukça enderdir. Tanı alanların yaklaşık yarısında Hashimoto tiroiditi vardır. Kadınlarda erkeklerden üç kattan fazla sık görülür. En sık görülen tipi non-Hodgkin B hücreli tipidir. Boyunda hızla büyüyen ağrısız kitle sık görülür. İnce iğne

aspirasyon biyopsisi ile pozitif sonuç oranı %25-90 arasında değişir. Kronik lenfositler tiroidit ve küçük hücreli kanserden ayırt edebilmek ve lenfomanın evrelendirilmesi için açık biyopsi veya kalın iğne biyopsisi gerekebilir. Kemoterapi ve radyoterapiye hızlı cevap verirler ve gelişmiş sağkalım beklenmektedir. Tedavide kombine yaklaşım benimsenmiştir (Guerrero and Clark, 2013).

2.7. İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

İnflamasyon vücudun her türlü doku hasarına karşı verdiği yanıttır. Neoplazilerde inflamasyon cevabı olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar yanıt bir yandan tümör hücrelerini yok eden bir süreç başlatırken bir yandan da tümörün büyümesi için uygun bir ortama neden olmaktadır. Nötrofil hücreleri inflamatuvar süreçte önemli rol oynayan hücrelerdir. Nötrofillerin; angiogenez efektörü olma, tümör ve endotel hücrelerin dolaşıma katılmasını destekleme ve vasküler endotel büyüme faktörü salgılama gibi mekanizmalarla neoplastik ve metastatik süreçlere katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle nötrofiller kanser kötü prognozu ve metastazı ile ilişkilidir (Faria *et al.*, 2016; Tang, Li and Luo, 2023).

Plateletler tümör angiogenezinde önemli rol oynamaktadır. Nedeni tam olarak aydınlatılamasa da trombositler kanser hastalarında sıklıkla saptanan bir bulgudur. Trombopoetin ve büyüme faktörü benzeri aktiviteye sahip tümör kaynaklı faktörler, platelet benzeri mikropartiküller, kemik iliği endotel hücrelerinden salınan faktörler ve megakaryositlerden salınan büyüme faktörleri olası mekanizmalar arasındadır. Plateletlerin ayrıca tümör hücrelerini doğal öldürücü hücrelerden koruyarak metastazı kolaylaştırdığı bilinmektedir (Nieswandt *et al.*, 1999; Sierko & Wojtukiewicz, 2004; Templeton *et al.*, 2014).

Vücudun kanser hücrelerine karşı cevabında ise lenfositler büyük rol oynar. Tümör infiltrat lenfositler tümörlerde sıklıkla saptanmaktadır. Lenfositler; doğrudan tümör hücrelerini öldürme, humoral immüniteyi artırma, eozinofil aktivasyonunu artırma gibi yollarla tümör ilerlemesini yavaşlatmakta/geciktirmektedir (Gooden *et al.*, 2011; Tang, Li and Luo, 2023).

Tümörlerin lenfositlerle infiltrasyonundaki artmanın, kanser hastalarının sitotoksik tedaviye daha iyi yanıt ve daha iyi prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Templeton *et al.*, 2014).

NLR: Nötrofil ve lenfositlerin inflamatuvar cevapları ve bunların birbiriyle ilişkisi karsinogenezde önemli rol oynar. Artmış nötrofil sayısı kanser ilişkili inflamatuvar süreçlerin sonucu olabilirken diğer taraftan kansere immün cevabın ilk unsurlarından biri primer lenfositlerdir. Dolayısıyla nötrofil-lenfosit oranı inflamatuvar yolların aktivasyonu ve antitümör immün cevap ilişkisi hakkında fikir verir (Gooden *et al.*, 2011; Faria *et al.*, 2016; Tang, Li and Luo, 2023).

PLR (Platelet/Lenfosit Oranı): Plateletlerin kanser ilerlemesinde ve metastazındaki pozitif rollerine karşılık lenfositlerin tümör karşıtı aktivitesi platelet/lenfosit oranının malignitelerde prognostik faktör olarak kullanılabilmesini sağlamaktadır. Bunun sonucunda artmış platelet/lenfosit oranının daha agresif tümör özelliği ve konağın artmış inflamatuvar cevabıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Templeton *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2018).

SII: (Trombosit sayısı) x (Nötrofil sayısı) / (Lenfosit sayısı) formülü ile elde edilen bir inflamasyon indeksidir. Son dönemde SII vücudun malignitelerde verdiği immün reaksiyonu değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu indeksin NLR ve PLR'ye üstün olabileceği öne sürülmüştür (Zhong, Huang and Chen, 2017; Nøst *et al.*, 2021).

PPR (PDW/Platelet Oranı): PDW, platelet aktivitesiyle ilişkili, platelet hacminin değişkenliğini gösteren bir platelet değeridir. Artmış PDW değerleri trombosit üretiminin hızlandığını göstermektedir. PDW düzeyinin düşük olması trombositlerin homojenliğinin iyi olduğunu göstermektedir. Yüksek PDW birçok farklı kanserde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (Hirahara *et al.*, 2016; Siddeek *et al.*, 2020). PDW/Platelet oranının papiller tiroid karsinomlu hastalarda tanısal etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Jin *et al.*, 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2014 ile Aralık 2023 Tarihleri arasında tiroidektomi operasyonu yapıp preoperatif İİAB sonucu Bethesda Sınıf 3-4-5 olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

10 yıllık dönemde 18 yaşın üstünde tiroidektomi operasyonu (lobektomi ya da total) yapılan hastalar hastane bilgi yönetim sistemi 'KARMED®' üzerinden tespit edildi. Anormal tiroid fonksiyon testi değerine sahip olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, malignite tanılılar, son 6 ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler, kardiyak revaskülarizasyon işlemi yapılanlar, son 3 ay içinde glukokortikoid kullananlar, toplam lökosit değeri hastane laboratuvar referans aralığının dışında saptananlar, pıhtılaşma bozukluğu olanlar, antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullananlar, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı bulunanlar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların preoperatif İİAB patoloji sonuçları, laboratuvar incelemelerinden serum nötrofil, lenfosit, platelet, PDW, T3, T4 ve TSH değerleri retrospektif olarak incelendi. TSH değeri 0,02-8,23 mIU/L olağan aralık olarak kabul edildi. Nötrofil değerini lenfosit değerine bölerek NLR, platelet değerini lenfosit değerine bölerek PLR, nötrofil ve platelet değerlerinin çarpımını lenfosit değerine bölerek SII ve PDW değerini platelet değerine bölerek PPR oranları hesaplandı. Bethesda Sınıf 3-4-5 olan hastalarda nihai spesmen patolojileri incelenerek malignite varlığı/yokluğu değerlendirilip seçilen inflamatuvar belirteçler ve TSH düzeyiyle ilişkileri araştırıldı.

Elde edilen veriler, istatistiksel olarak SPSS 28 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin analizinde ilk olarak kayıp değer ve uç değerler incelenmiş ve kayıp ve uç değer tespit edilmemiştir. Sonrasında verilere ilişkin tanımlayıcı istatistik yapılarak frekans ve yüzde değerleri incelenmiştir. Verilerin analizinde hangi testlerden faydalanılacağına tespitinde ise verilerin normal dağılımlarının sınaması yapılmıştır.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığının tespitinde veri sayısı 30'dan fazla olan verilerde Kolmogorov-Smirnov, 30'dan az olan verilerde ise Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmıştır (Field, 2009).

Yapılan normallik analizi sonrasında postoperatif benign ve malign sonuç durumu ile PLT, PPR değerlerinin karşılaştırılmasında, Bethesda 3,4 ve 5 sınıflarındaki hastaların yaş ve PLT değişkenlerinin benign-malign durumu açısından karşılaştırılmasında normal dağılım saptanmış ve bu verilerin analizinde bağımsız örneklemeler t testi kullanılmıştır. Yaş, LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, SII değişkenlerinin benign-malign durumu açısından karşılaştırılmasında ve Bethesda sınıf 3,4 ve 5 hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenlerinin benign-malign durumu açısından karşılaştırılmasında ise veriler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Bethesda 3,4 ve 5 hastalarına ait verilerin yaş, PLT ve LYM değerleri açısından normallik dağılımlarının incelenmesi sonucunda verilen normal dağıldığı saptanmış ve bu verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Bethesda 3, 4 ve 5 hastalarının NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII değişkenlerinin normallik dağılımları analiz edilmiş, verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Bu verilerin analizinde Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Benign-malign durumunun cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesinde ve Bethesda 3,4,5 sınıflarının benign-malign durumunun incelenmesinde Ki Kare testi kullanılmıştır. Ayrıca PLR ve TSH parametreleri doğrultusunda Bethesda 4-5'i öngörmeye, LYM parametresi doğrultusunda Bethesda 3'ü öngörmeye ise ROC Curve analizinden faydalanılmıştır. Söz konusu tüm verilerin analizinde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak baz alınmıştır.

4. BULGULAR

Veriler incelendiğinde belirlenen tarih aralığında opere edilen Bethesda 3, 4 ve 5 sınıflarına ait toplam 216 hasta olduğu görüldü. Bunlardan 53 tanesi dışlanma kriterlerine sahip olduğundan çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya yaş ortalaması 46,52 olan %71,2'si kadın 163 hasta dahil edildi. Hastaların %66,3'ünün Bethesda 3, %12,3'ünün Bethesda 4 ve %21,5'inin Bethesda 5 sınıfında olduğu görüldü. 163 hastanın medyan nötrofil, lenfosit, platelet, PDW, TSH değerleri sırasıyla; 3,96, 2,13, 261, 16,8 ve 1,22 olarak hesaplandı. Medyan NLR, PLR, SII ve PPR değerleri ise sırasıyla; 1,96, 118,64, 513 ve 0,06 olarak hesaplandı. Postoperatif spesmen sonuçlarında 115 hastanın (%70,6) patoloji sonucunun benign olarak raporlandığı görüldü. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Tanımlayıcı Bilgiler

Değişken	Alt Grup	N	Yüzde
Cinsiyet(n,%)	Kadın	116	71,2
	Erkek	47	28,8
Yaş(Yıl)	Ortalama±SS	46,52±12,86	
	Medyan(Min-Max)	45(18-87)	
Bethesda Sınıflaması(n,%)	Bethesda Sınıf 3	108	66,26
	Bethesda Sınıf 4	20	12,27
	Bethesda Sınıf 5	35	21,47
Postoperatif Spesmen Patolojisi(n,%)	Benign	115	70,6
	Malign	48	29,4
PLT(K/uL)	Ortalama±SS	264,37±59,63	
	Medyan(Min-Max)	261(130-430)	
LYM(K/uL)	Ortalama±SS	2,18±0,59	
	Medyan(Min-Max)	2,13(1,08-4,02)	
NEU(K/uL)	Ortalama±SS	4,31±1,45	
	Medyan(Min-Max)	3,96(1,48-9,2)	
PDW(%)	Ortalama±SS	15,78±3,1	
	Medyan(Min-Max)	16,8(8,8-22,8)	
TSH(mIU/L)	Ortalama±SS	1,67±1,49	
	Medyan(Min-Max)	1,22(0,02-8,23)	
NLR(%)	Ortalama±SS	2,10±0,93	
	Medyan(Min-Max)	1,96(0,7-7,2)	
PLR(%)	Ortalama±SS	129,87±48,47	
	Medyan(Min-Max)	118,64(50-377,19)	
PPR(%)	Ortalama±SS	0,06±0,02	
	Medyan(Min-Max)	0,06(0,02-0,15)	
SII(%)	Ortalama±SS	562,15±323,74	
	Medyan(Min-Max)	513(142,36-3096,75)	

Tablo 3: PLT ve PPR Değişkenlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Benign-Malign	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
PLT(K/uL)	Benign	115	266,64	59,25	0,751	0,454
	Malign	48	258,94	60,83		
PPR(%)	Benign	115	0,06	0,02	0,084	0,933
	Malign	48	0,96	0,02		

Tablo 3'te gösterildiği şekilde tüm olgularda PLT ve PPR değişkenlerinin postoperatif benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre hem PLT($p>0,05$) hem de PPR($p>0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4: Yaş, LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, SII Değişkenlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Değerler	N	Sıra Ortalaması	Min – Max	U	Z	P
Yaş(Yıl)	Benign	115	81,55	18-77	2.708	-0,189	0,85
	Malign	48	83,08	22-87			
LYM(K/uL)	Benign	115	85,45	1,08-4,02	2.363	-1,445	0,148
	Malign	48	73,73	1,14-3,6			
NEU(K/uL)	Benign	115	84,13	1,48-9,20	2.514,5	-0,894	0,371
	Malign	48	76,89	2,05-8,21			
PDW(%)	Benign	115	84,51	8,8-22,8	2.471,5	-1,051	0,293
	Malign	48	75,99	9,9-19,5			
TSH(mIU/L)	Benign	115	78,22	0,02-8,23	2.325,5	-1,582	0,114
	Malign	48	91,05	0,21-7,09			
NLR(%)	Benign	115	82,57	0,70-5,76	2.694	-0,24	0,81
	Malign	48	80,63	0,98-7,20			
PLR(%)	Benign	115	80,77	56,03-268,52	2.618	-0,515	0,606
	Malign	48	84,95	50-377,19			
SII(%)	Benign	115	83,79	142,36-1568,62	2.554	-0,75	0,453
	Malign	48	77,71	187,12-3096,75			

Yaş, LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, SII değişkenlerinin tüm hastalardaki benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre yaş($p>0,05$), LYM($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), TSH($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PLR($p>0,05$), SII($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 5: Hastaların Bethesda Sınıflarının Cinsiyet ile İlişkisi.

		Bethesda Sınıfları			Toplam	
		Bethesda 3	Bethesda 4	Bethesda 5		
Cinsiyet	Erkek	N	31	6	10	47
		Erkekler içindeki yüzde	% 66	%12,8	%21,3	%100
		Bethesda içindeki yüzde	%28,7	%30	%28,6	%28,8
	Kadın	N	77	14	25	116
		Kadınlar içindeki yüzde	%66,4	%12,1	%21,6	%100
		Bethesda içindeki yüzde	%71,3	%70	%71,4	%71,2
Toplam	N	108	20	35	163	
Pearson Ki Kare = 0,015 ; p=0,992						

Bethesda Sınıf 3, 4 ve 5 hastaların cinsiyet ile ilişkisini incelemeye yönelik yapılan Ki-Kare testi sonuçlarına göre erkek hastaların 31'inin (%66) Bethesda 3, 6'sının (%12,8) Bethesda 4, 10'unun (%21,3) Bethesda 5 sınıfında olduğu görülmüştür. Kadınların ise 77'sinin (%66,4) Bethesda 3, 14'ünün (%12,1) Bethesda 4 ve 25'inin (%21,6.) Bethesda 5 sınıfında olduğu görülmüştür. Toplam hastalar Bethesda sınıf 3, 4,5 ve cinsiyet açısından incelendiğinde ise Bethesda 3 sınıfında 31 erkek (%28,7) 77 kadın (%71,3); Bethesda 4 sınıfında 6 erkek (%30), 14 kadın (%70), Bethesda 5 sınıfında ise 10 erkek (%28,6) 25 kadın (%71,4) olduğu görülmüştür. Cinsiyet ile Bethesda sınıfları arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 6: Hastalardaki Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi

			Benign-Malign		Toplam
			Benign	Malign	
Cinsiyet	Erkek	N	35	12	47
		Erkekler içindeki yüzde	74,5%	25,5%	100,0%
	Kadın	N	80	36	116
		Kadınlar içindeki yüzde	69,0%	31,0%	100,0%
Toplam		N	115	48	163
		Toplam yüzde	100,0%	100,0%	100,0%
Pearson Ki Kare = 0,487; p=0,485					

Tablo 6'da tüm olgulardaki postoperatif benign-malign patoloji sonucu durumunun cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesine ilişkin yapılan Ki-Kare testi sonuçlarına göre erkek hastaların 35'inin (%74,5) postoperatif patoloji sonucu benign, 12'sinin (%25,5) ise malign olduğu görülmüştür. Kadın hastaların ise 80'inde (%69,0) benign, 36'sında (%31,0) malign sonuç görülmüştür. Tüm olgular cinsiyet açısından incelendiğinde ise benign olan hastaların

35'i (%30,4) erkek, 80'i (%69,6) kadındır. Malign olan hastaların ise 12'si (%25,0) erkek, 48'i (%75,0) kadın hastadır. Hastalarının cinsiyeti ile benign-malign durumları arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 7: Bethesda Sınıflarına Göre Benign-Malign İlişkisi

		Benign-Malign		Toplam	
		Benign	Malign		
Bethesda Sınıfı	3	N	92	108	
		Benign-Malign durumu için yüzde	80,0%	33,3%	66,3%
	4	N	16	4	20
		Benign-Malign durumu için yüzde	13,9%	8,3%	12,3%
	5	N	7	28	35
		Benign-Malign durumu için yüzde	6,1%	58,3%	21,5%
Toplam	N	115	48	163	
Pearson Ki Kare = 55,041; p=0,001*					
*p<0,05					

Hastalar Bethesda Sınıflamasına göre ayrılarak incelendiğinde ise Bethesda Sınıf 3,4,5 hastaların postoperatif spesmenlerindeki benign-malign patoloji sonuçlarına ilişkin yapılan Ki-Kare testi sonuçlarına göre benign hastaların 92'si (%80,0) Bethesda 3, 16'sı (%13,9) Bethesda 4, 7'si (%6,1) Bethesda 5 sınıfında yer almaktadır. Malign hastaların ise 16'sı (%33,3) Bethesda 3, 4'ü (%8,3) Bethesda 4, 28'i (%58,3) Bethesda 5 sınıfındadır. Tüm hastalar incelendiğinde ise 115 (%70,6) hasta benign, 48 (%29,4) hasta malign sonuç almıştır. Bethesda 3, 4 ve 5 sınıflarının malignite oranları sırasıyla %14,8, %20 ve %80 olarak hesaplanmıştır. Hastaların Bethesda 3,4,5 sınıfları ile benign-malign durumları arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 8: Bethesda Sınıf 3 Hastaların Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi

		Benign-Malign		Toplam	
		Benign	Malign		
Cinsiyet	Erkek	N	28	31	
		Erkekler içindeki yüzde	90,3%	9,7%	100,0%
		Benign-Malign durumu için yüzde	30,4%	18,8%	28,7%
	Kadın	N	64	13	77
		Kadınlar içindeki yüzde	83,1%	16,9%	100,0%
		Benign-Malign durumu için yüzde	69,6%	81,2%	71,3%
Toplam		N	92	16	108
Pearson Ki Kare = 0,909; p=0,340					

Bethesda Sınıf 3 hastaların benign-malign değişkenin cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesine ilişkin yapılan Ki-Kare testi sonuçlarına göre erkek hastaların postoperatif 28'inin (%90,3) benign, 3'ünün (%9,7) malign sonuca sahip olduğu görülmüştür. Kadın hastaların ise 64'ünün (%83,1) benign, 13'ünün (%16,9) malign sonuca sahip olduğu görülmektedir. Toplam hastalar cinsiyet açısından incelendiğinde ise benign olan hastaların 28'i (%30,4) erkek, 64'ü (%69,6) kadındır. Malign olan hastaların ise 3'ü (%18,8) erkek, 13'ü (%81,2) kadın hastadır. Bethesda 3 hastalarının cinsiyeti ile benign-malign durumları arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 9: Bethesda Sınıf 4 Hastaların Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi

		Benign-Malign		Toplam	
		Benign	Malign		
Cinsiyet	Erkek	N	5	1	6
		Erkekler içindeki yüzde	83,3%	16,7%	100,0%
		Benign-Malign durumu için yüzde	31,2%	25,0%	30,0%
	Kadın	N	11	3	14
		Kadınlar içindeki yüzde	78,6%	21,4%	100,0%
		Benign-Malign durumu için yüzde	68,8%	75,0%	70,0%
Toplam	N	16	4	20	
Pearson Ki Kare = 0,060; p=0,807					

Bethesda sınıf 4 hastaların benign-malign değişkeninin cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesine ilişkin yapılan Ki-Kare testi sonuçlarına göre postoperatif erkek hastaların 5'inin (%83,3) benign, 1'inin (%17,7) malign olarak raporlandığı görülmüştür. Kadın hastaların ise 11'inin (%78,6) benign, 3'ünün (%21,4) malign sonuca sahip olduğu

görülmüştür. Toplam hastalar cinsiyet açısından incelendiğinde ise benign olan hastaların 5'i (%31,2) erkek, 11'i (%68,8) kadındır. Malign olan hastaların ise 1'i (%25,0) erkek, 3'ü (%75,0) kadın hastadır. Bethesda sınıf 4 hastaların cinsiyeti ile benign-malign durumları arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 10: Bethesda Sınıf 5 Hastaların Benign-Malign Durumunun Cinsiyet ile İlişkisi

		Benign-Malign		Toplam
		Benign	Benign	
Cinsiyet	N	2	8	10
	Erkek			
	Erkekler içindeki yüzde	20,0%	80,0%	100,0%
	Benign-Malign durumu için yüzde	28,6%	28,6%	28,6%
	N	5	20	25
	Kadın			
	Kadınlar içindeki yüzde	20,0%	80,0%	100,0%
	Benign-Malign durumu için yüzde	71,4%	71,4%	71,4%
Toplam		7	28	35
Pearson Ki Kare = 0,000; $p=1,000$				

Bethesda sınıf 5 hastaların benign-malign değişkenin cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesine ilişkin yapılan Ki-Kare testi sonuçlarına göre postoperatif erkek hastaların 2'sinin (%20,0) benign, 8'inin (%80,0) malign sonuca sahip olduğu görülmüştür. Kadın hastaların ise 5'i (%20,0) benign, 20'si (%80,0) malign sonuca sahiptir. Toplam hastalar cinsiyet açısından incelendiğinde ise benign olan hastaların 2'si (%28,6) erkek, 5'i (%71,4) kadındır. Malign olan hastaların ise 8'i (%28,6) erkek, 20'si (%71,4) kadın hastadır. Bethesda sınıf 5 hastaların cinsiyeti ile benign-malign durumları arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11: Bethesda Sınıf 3,4,5 Hastaların Yaş, PLT, LYM Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametre	Bethesda	N	Ortalama	Standart Sapma	Sd	F	p	Fark
Yaş(Yıl)	3	108	46,34	12,506	2,162	2,088	0,127	
	4	20	42,25	9,813				
	5	35	49,51	14,91				
PLT(K/uL)	3	108	264,16	61,325	2,162	0,120	0,887	
	4	20	270	53,619				
	5	35	261,83	58,98				
LYM(K/uL)	3	108	2,2628	0,59371	2,162	3,151	0,045	3-4
	4	20	1,9535	0,49263				
	5	35	2,0746	0,60178				

Bethesda sınıf 3,4,5 hastaların yaş, PLT, LYM değerleri açısından karşılaştırılmasına ilişkin yapılan tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre yaş($p>0,05$) ve PLT($p>0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. LYM($p<0,05$) açısından ise anlamlı fark tespit edilmiştir. Farkın hangi gruplar arasında gerçekleştiğinin tespitinde ise örneklem sayılarının eşit olmamasından dolayı Scheffe testi kullanılmış ve farkın Bethesda 3 ile 4 arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 12: Bethesda Sınıf 3,4,5 Hastaların NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametre	Bethesda	N	Sıralar Ortalaması	Min – Max	χ^2	p	
NEU(K/uL)	3	108	84,72	1,48-9,20	1,585	0,453	
	4	20	82,73	2,29-6,79			
	5	35	73,19	2,05-8,21			
PDW(%)	3	108	84,58	8,8-22,8	1,078	0,583	
	4	20	74,03	9,1-21,1			
	5	35	78,59	9,9-19,5			
TSH(mIU/L)	3	108	74,51	0,02-8,23	8,093	0,017	3-4 3-5
	4	20	98,40	0,40-7,01			
	5	35	95,73	0,21-7,09			
NLR(%)	3	108	79,72	0,70-5,76	2,736	0,255	
	4	20	98,35	1,25-4,20			
	5	35	79,69	1,12-7,20			
PLR(%)	3	108	76,56	56,03-268,52	4,816	0,09	
	4	20	98,98	82,56-246,48			
	5	35	89,10	50-377,19			
PPR(%)	3	108	83,60	0,02-0,15	0,376	0,829	
	4	20	78,15	0,03-0,12			
	5	35	79,26	0,02-0,12			
SII(%)	3	108	79,71	142,36-1568,62	2,54	0,281	
	4	20	97,75	229-1469,01			
	5	35	80,06	187,12-3096,75			

Bethesda 3,4,5 hastalarının NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değerleri açısından karşılaştırılmasına ilişkin yapılan Kruskal-Wallis analizi sonuçlarına göre NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PLR($p>0,05$), PPR($p>0,05$), SII($p>0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. TSH($p<0,05$), açısından ise anlamlı fark tespit edilmiştir. Farkın hangi gruplar arasında gerçekleştiğinin tespitinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmış ve farkın Bethesda 3 ile 4 ve Bethesda 3 ile 5 arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 13: Bethesda Sınıf 3 Hastaların Yaş ve PLT değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Benign-Malign	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
Yaş(Yıl)	Benign	92	46,29	12,027	-0,097	0,923
	Malign	16	46,63	15,427		
PLT(K/uL)	Benign	92	266,35	62,376	0,889	0,376
	Malign	16	251,56	54,988		

Bethesda sınıf 3 hastaların yaş ve PLT değişkenlerinin benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre hem yaş($p>0,05$) hem de PLT($p>0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 14: Bethesda Sınıf 4 Hastaların Yaş ve PLT değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Benign-Malign	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
Yaş(Yıl)	Benign	16	42,38	10,249	0,111	0,913
	Malign	4	41,75	9,179		
PLT(K/uL)	Benign	16	269,25	45,391	-0,122	0,904
	Malign	4	273,00	88,833		

Bethesda 4 hastaların yaş ve PLT değişkenlerinin benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre hem yaş($p>0,05$) hem de PLT($p>0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 15: Bethesda Sınıf 5 Hastaların Yaş ve PLT değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Benign-Malign	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
Yaş(Yıl)	Benign	7	52,71	11,729	0,629	0,534
	Malign	28	48,71	15,686		
PLT(K/uL)	Benign	7	264,57	50,186	0,136	0,893
	Malign	28	261,14	61,793		

Bethesda 5 hastaların yaş ve PLT değişkenlerinin benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre hem yaş ($p>0,05$) hem de PLT ($p>0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 16: Bethesda Sınıf 3 Hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Değerler	N	Sıra Ortalaması	Min – Max	U	Z	p
LYM(K/uL)	Benign	92	56,17	1,08-4,02	582,000	-1,332	0,183
	Malign	16	44,88	1,47-2,90			
NEU(K/uL)	Benign	92	54,61	1,48-9,20	725,500	-0,091	0,928
	Malign	16	53,84	2,05-8,21			
PDW(%)	Benign	92	55,04	8,8-22,8	686,000	-0,433	0,665
	Malign	16	51,38	9,9-19,5			
TSH(mIU/L)	Benign	92	52,84	0,02-8,23	583,500	-1,319	0,187
	Malign	16	64,03	0,21-7,09			
NLR(%)	Benign	92	53,26	0,70-5,76	622,000	-0,986	0,324
	Malign	16	61,63	0,98-7,20			
PLR(%)	Benign	92	53,80	56,03-268,52	672,000	-0,553	0,58
	Malign	16	58,50	50-377,19			
PPR(%)	Benign	92	53,91	0,02-0,15	682,000	-0,467	0,64
	Malign	16	57,88	0,02-0,12			
SII(%)	Benign	92	54,33	142,36-1568,62	720,000	-0,138	0,89
	Malign	16	55,50	187,12-3096,75			

Bethesda sınıf 3 hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenlerinin benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre LYM($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), TSH($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PLR($p>0,05$), PPR($p>0,05$), SII($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 17: Bethesda Sınıf 4 Hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Değerler	N	Sıra Ortalaması	Min -Max	U	Z	p
LYM(K/uL)	Benign	16	10,94	1,10-2,81	25,000	-0,661	0,508
	Malign	4	8,75	1,42-2,46			
NEU(K/uL)	Benign	16	10,88	3,11-6,79	26,000	-0,567	0,571
	Malign	4	9,00	2,29-5,96			
PDW(%)	Benign	16	10,69	9,1-21,1	29,000	-0,284	0,777
	Malign	4	9,75	10,6-19,1			
TSH(mIU/L)	Benign	16	11,06	0,4-7,01	23,000	-0,850	0,395
	Malign	4	8,25	0,72-1,62			
NLR(%)	Benign	16	10,81	1,25-3,79	27,000	-0,472	0,637
	Malign	4	9,25	1,40-4,20			
PLR(%)	Benign	16	10,19	82,56-230-91	27,000	-0,472	0,637
	Malign	4	11,75	100-246,48			
PPR(%)	Benign	16	10,56	0,03-0,09	31,000	-0,094	0,925
	Malign	4	10,25	0,03-0,12			
SII(%)	Benign	16	10,81	294,75-965,36	27,000	-0,472	0,637
	Malign	4	9,25	229-1469,01			

Bethesda sınıf 4 hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenlerinin benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre LYM($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), TSH($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PLR($p>0,05$), PPR($p>0,05$), SII($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 17)

Tablo 18: Bethesda Sınıf 5 Hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değerlerinin Benign-Malign Durumu Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Değerler	N	Sıra Ortalaması	Min – Max	U	Z	p
LYM(K/uL)	Benign	7	14,71	1,20-2,45	75,000	-0,949	0,343
	Malign	28	18,82	1,14-3,60			
NEU(K/uL)	Benign	7	17,43	2,69-5,79	94,000	-0,165	0,869
	Malign	28	18,14	2,05-8,21			
PDW(%)	Benign	7	22,36	16,5-18,5	67,500	-1,258	0,208
	Malign	28	16,91	9,9-19,5			
TSH(mIU/L)	Benign	7	19,64	0,81-5,36	86,500	-0,474	0,635
	Malign	28	17,59	0,21-7,09			
NLR(%)	Benign	7	21,14	1,12-3,5	76,000	-0,907	0,364
	Malign	28	17,21	1,17-7,2			
PLR(%)	Benign	7	22,14	97,55-267,5	69,000	-1,196	0,232
	Malign	28	16,96	50-377,19			
PPR(%)	Benign	7	22,43	0,05-0,08	67,000	-1,278	0,201
	Malign	28	16,89	0,02-0,12			
SII(%)	Benign	7	22,43	291,42-989,75	67,000	-1,278	0,201
	Malign	28	16,89	187,12-3096,75			

Bethesda sınıf 5 hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenlerinin benign-malign durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre LYM($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), TSH($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PLR($p>0,05$), PPR($p>0,05$) ve SII($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18). Hastalar Bethesda sınıf 3 ve Bethesda sınıf 4-5 olarak sınıflandırılarak da değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 19: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların PLT ve LYM Parametreleri Açısından İncelenmesi

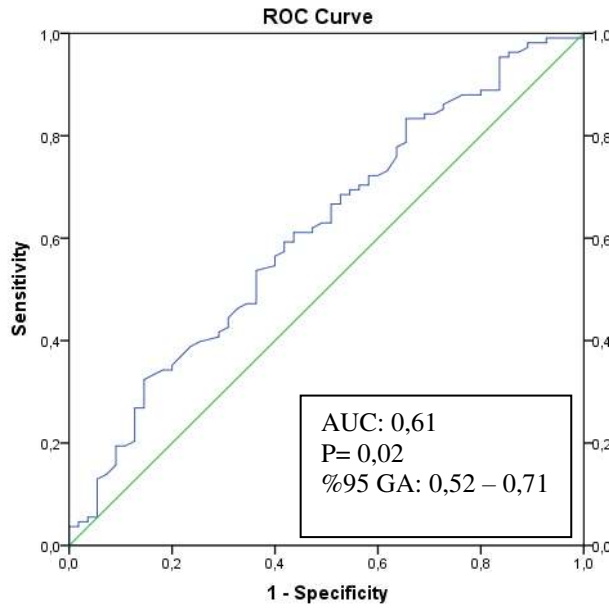
Ölçüm	Bethesda 3 ve 4-5	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
PLT(K/uL)	Bethesda 3	108	264,16	61,325	-0,065	0,948
	Bethesda 4-5	55	264,8	56,723		
LYM(K/uL)	Bethesda 3	108	2,2628	0,59371	2,402	0,017
	Bethesda 4-5	55	2,0305	0,5629		

Bethesda sınıf 3 ve sınıf 4-5 hastaların PLT ve LYM değerleri açısından karşılaştırılmasına ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre PLT ($p>0,05$) değeri açısından anlamlı fark saptanmazken, LYM ($p<0,05$) değerinde anlamlı fark saptanmıştır. Söz konusu fark incelendiğinde Bethesda 3 hastalarının LYM değerlerinin Bethesda 4-5 hastalarından daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tablo 19).

Tablo 20: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Yaş, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması

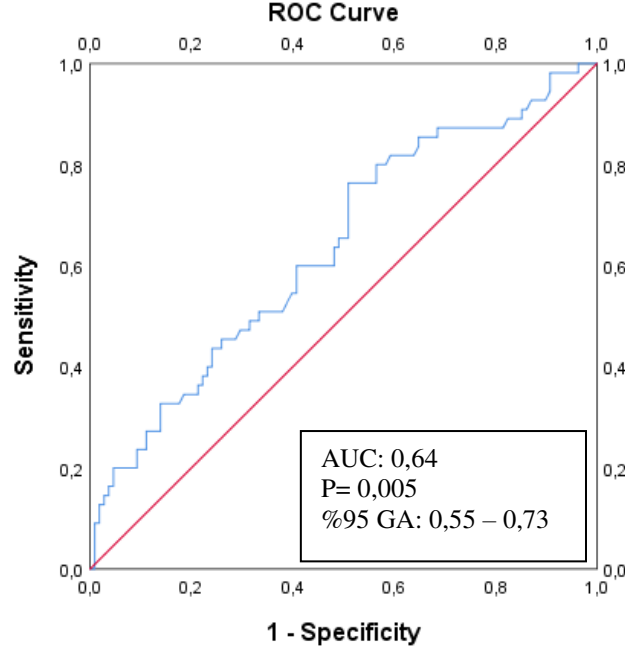
	Bethesda 3- 4,5	N	Sıra Ortalaması	Min – Max	U	Z	p
Yaş(Yıl)	Bethesda 3	108	81,73	22-87	2941,00	-0,102	0,919
	Bethesda 4-5	55	82,53	18-82			
NEU(K/uL)	Bethesda 3	108	84,72	1,48-9,2	2676,00	-1,032	0,302
	Bethesda 4-5	55	76,65	2,05-8,21			
PDW(%)	Bethesda 3	108	84,58	8,8-22,8	2691,00	-0,979	0,327
	Bethesda 4-5	55	76,93	9,1-21,1			
TSH(mIU/L)	Bethesda 3	108	74,51	0,02-8,23	2161,50	-2,838	0,005
	Bethesda 4-5	55	96,70	0,21-7,09			
NLR(%)	Bethesda 3	108	79,72	0,70-5,76	2724,00	-0,863	0,388
	Bethesda 4-5	55	86,47	1,12-7,2			
PLR(%)	Bethesda 3	108	76,56	56,03-268,52	2.382,00	-2,064	0,039
	Bethesda 4-5	55	92,69	50-377,19			
PPR(%)	Bethesda 3	108	83,60	0,02-0,15	2.797,00	-0,607	0,544
	Bethesda 4-5	55	78,85	0,02-0,12			
SII(%)	Bethesda 3	108	79,71	142,36-1568,62	2.723,00	-0,867	0,386
	Bethesda 4-5	55	86,49	187,12-3096,75			

Bethesda sınıf 3 ve sınıf 4-5 hastaların yaş, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenleri açısından karşılaştırılmasına ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre yaş ($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PPR($p>0,05$) ve SII($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, TSH($p<0,05$) ve PLR($p<0,05$) değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 20).



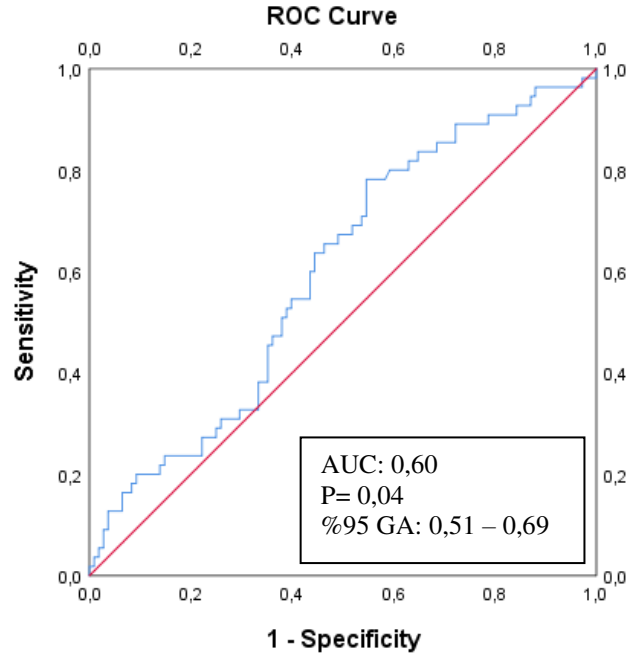
Şekil 2: LYM Parametresinin Bethesda Sınıf 4-5' i Göstermede ROC Eğrisi.

Bethesda Sınıf 3 ve Sınıf 4-5 hastalar birlikte değerlendirildiğinde $LYM<2,09$ olduğunda Bethesda Sınıf 4-5'i göstermede %59 sensitivite ve %56 spesifiteye sahip olduğu görüldü (AUC: 0,61; $p= 0,02$; %95 GA: 0,52-0,71) (Şekil 2).



Şekil 3: TSH Parametresinin Bethesda Sınıf 4-5'i Göstermede ROC Eğrisi

Bethesda Sınıf 3 ve Sınıf 4-5 hastalar birlikte değerlendirildiğinde $TSH > 1,032$ olduğunda Bethesda Sınıf 4-5'i göstermede %76 sensitivite ve %49 spesifiteye sahip olduğu görüldü (AUC: 0,64; $p = 0,005$; %95 GA: 0,55-0,73) (Şekil 3).



Şekil 4: PLR Parametresinin Bethesda Sınıf 4-5'i Göstermede ROC Eğrisi

Bethesda Sınıf 3 ve Sınıf 4-5 hastalar birlikte değerlendirildiğinde $PLR > 110,037$ olduğunda Bethesda Sınıf 4-5'i göstermede %71 sensitivite ve %46 spesifiteye sahip olduğu görüldü (AUC: 0,60; $p = 0,04$; %95 GA: 0,51-0,69) (Şekil 4).

Tablo 21: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Benign Grupta Yaş ve PLT Değeri Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Benign-Malign	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
Yaş(Yıl)	Bethesda 3	92	46,29	12,027	0,277	0,782
	Bethesda 4-5	23	45,52	11,524		
PLT(K/uL)	Bethesda 3	92	266,35	62,376	-0,107	0,915
	Bethesda 4-5	23	267,83	45,788		

Bethesda 3 ve Bethesda 4-5 gruplarındaki benign hastalarının yaş ve PLT değişkenleri açısından incelenmesine ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre hem yaş ($p > 0,05$) hem de PLT ($p > 0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 22: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Malign Grupta Yaş ve PLT Değeri Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Benign-Malign	N	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	t	p
Yaş(Yıl)	Bethesda 3	16	46,63	15,427	-0,262	0,795
	Bethesda 4-5	32	47,84	15,098		
PLT(K/uL)	Bethesda 3	16	251,56	54,988	-0,59	0,558
	Bethesda 4-5	32	262,63	64,072		

Bethesda 3 ve Bethesda 4-5 gruplarındaki malign hastaların yaş ve PLT değişkenlerinin açısından incelenmesine ilişkin yapılan ilişkisiz örneklem t testi sonuçlarına göre hem yaş ($p > 0,05$) hem de PLT ($p > 0,05$) değişkenlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 23: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Benign Grupta LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değişkenleri Açısından İncelenmesi

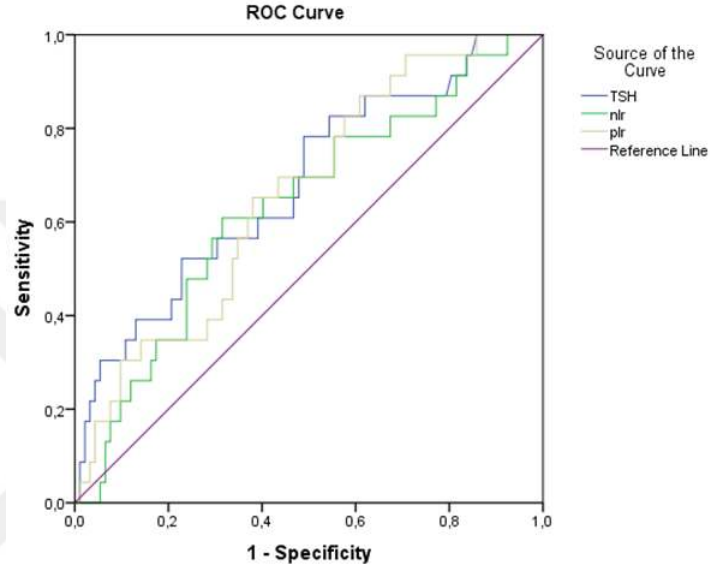
Ölçüm	Değerler	N	Sıra Ortalaması	Min - Max	U	Z	p
LYM(K/uL)	Bet 3	92	61,66	1,08-4,02	721,000	-2,356	0,018
	Bet 4-5	23	43,35	1,10-2,81			
NEU(K/uL)	Bet 3	92	58,45	1,48-9,20	1.017,000	-0,287	0,774
	Bet 4-5	23	56,22	2,69-6,79			
PDW(%)	Bet 3	92	58,66	8,8-22,8	997,500	-0,423	0,672
	Bet 4-5	23	55,37	9,1-21,1			
TSH(mIU/L)	Bet 3	92	53,87	0,02-8,23	678,000	-2,657	0,008
	Bet 4-5	23	74,52	0,40-7,01			
NLR(%)	Bet 3	92	54,92	0,7-5,76	775,000	-1,979	0,048
	Bet 4-5	23	70,30	1,12-3,79			
PLR(%)	Bet 3	92	54,38	56,03-268,52	725,000	-2,328	0,02
	Bet 4-5	23	72,48	82,56-267,5			
PPR(%)	Bet 3	92	57,76	0,02-0,15	1.036,000	-0,154	0,878
	Bet 4-5	23	58,96	0,03-0,09			
SII(%)	Bet 3	92	55,23	142,36-1568,62	803,000	-1,783	0,075
	Bet 4-5	23	69,09	291,42-989,75			

Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 gruplarında benign hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenlerinin durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre LYM($p<0,05$), TSH($p<0,05$), NLR($p<0,05$), PLR($p<0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmışken; SII($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$) ve PPR($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 24: Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 Hastaların Malign Grupta LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR ve SII Değişkenleri Açısından İncelenmesi

Ölçüm	Değerler	N	Sıra Ortalaması	Min -Max	U	Z	p
LYM(K/uL)	Bet 3	16	25,16	1,47-2,9	245,500	-0,230	0,818
	Bet 4-5	32	24,17	1,14-3,6			
NEU(K/uL)	Bet 3	16	26,47	2,33-6,23	224,500	-0,689	0,491
	Bet 4-5	32	23,52	2,05-8,21			
PDW(%)	Bet 3	16	25,69	10,9-19,5	237,000	-0,416	0,678
	Bet 4-5	32	23,91	9,9-19,5			
TSH(mIU/L)	Bet 3	16	23,19	0,36-2,95	235,000	-0,459	0,646
	Bet 4-5	32	25,16	0,21-7,09			
NLR(%)	Bet 3	16	27,63	0,98-2,83	206,000	-1,094	0,274
	Bet 4-5	32	22,94	1,17-7,20			
PLR(%)	Bet 3	16	23,28	71,58-181,22	236,500	-0,426	0,67
	Bet 4-5	32	25,11	50-377,19			
PPR(%)	Bet 3	16	27,25	0,03-0,12	212,000	-0,962	0,336
	Bet 4-5	32	23,13	0,02-0,12			
SII(%)	Bet 3	16	25,25	257,47-1043,83	244,000	-0,262	0,793
	Bet 4-5	32	24,13	187,12-3096,75			

Bethesda Sınıf 3 ve Bethesda Sınıf 4-5 gruplarında malign hastaların LYM, NEU, PDW, TSH, NLR, PLR, PPR, SII değişkenlerinin durumu açısından incelenmesine ilişkin yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre LYM($p>0,05$), NEU($p>0,05$), PDW($p>0,05$), TSH($p>0,05$), NLR($p>0,05$), PLR($p>0,05$), PPR($p>0,05$) ve SII($p>0,05$) değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 24).



Şekil 5: Benign Hastalarda Bethesda 3- 4,5'i Göstermede TSH, NLR, PLR için ROC Eğrisi

Bethesda Sınıf 3 ve Sınıf 4-5 hastalar birlikte değerlendirildiğinde $TSH > 0,9175$ olduğunda Bethesda Sınıf 4-5'i göstermede %82 sensitivite ve %45 spesifiteye sahip olduğu görüldü (AUC:0,68; $p = 0,008$; %95 GA:0,55-0,8). $NLR > 1,872$ olduğunda Bethesda Sınıf 4-5'i göstermede %69 sensitivite ve %53 spesifiteye sahip olduğu görüldü (AUC:0,63; $p = 0,048$; %95 GA: 0,50-0,76). $PLR > 106,46$ olduğunda Bethesda Sınıf 4-5'i göstermede %78 sensitivite ve %44 spesifiteye sahip olduğu görüldü (AUC:0,65; $p = 0,02$; %95 GA: 0,54-0,77) (Şekil 5).

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri, etiyojisinde birçok faktörün yer aldığı yaygın bir klinik patolojidir. Artmış yaşam beklentisiyle birlikte tiroid nodüllerinin ve tiroid malignitelerinin sıklığı da gün geçtikçe artmaktadır. Nodüler tiroid hastalığı olan kişilerde maligniteye yönelik risk faktörlerinin tanınması önem arz etmektedir. Bu nodüllerin değerlendirmesinde tiroid muayenesi, USG ve İİAB işlemleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Yaygınlaşan ve ucuzlayan teknolojileri sayesinde moleküler ve genetik testler de ileri inceleme aşamalarında kullanılmaya başlanmıştır (Deng *et al.*, 2022).

Tümörlerden alınan biyopsilerde kronik inflamasyon hücrelerinin görülmesine yönelik gözleme dayanarak ilk olarak 19. yüzyılda öne sürülen, tümörlerin sıklıkla kronik inflamasyon bölgelerinden çıktığı teorisi kanser ve inflamasyon arasındaki ilişkiye dair ilk düşüncedir. Modern dönemde yapılan çalışmalar, malignitelerin ortaya çıkışının kansere yatkınlık oluşturan ve kanseri inhibe eden moleküler yollar arasındaki dengesizlikten kaynaklandığını göstermektedir. Kök hücreler, büyümekte olan damar yapıları, inflamatuvar hücrelerden oluşan konak unsurlarını içeren kronik inflamasyonla karakterize tümör mikroçevresinin kanser gelişimi ve davranışında önemli roller üstlendiği bilinmektedir. İnflamatuvar mediatörler hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanlarda tümör mikroçevresinde en erken aşamalardan itibaren gösterilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla da kronik inflamasyon durumunun kişileri kansere yatkın hale getirdiği gösterilmiştir (Mantovani *et al.*, 2008; Kars *et al.*, 2022; Vural, Muhtaroğlu and Güngör, 2023).

Sistemik inflamasyon, tümör oluşumunun tüm aşamalarında önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon doku onarım yanıtlarını aktive ederek premalign hücrelerin proliferasyonunu indükler. İnflamasyon yalnızca lokal tümör oluşumuna değil,

anjiyogenezin uyarılmasına ve immünsüpresyona neden olup malign hücrelerin hayatta kalabileceği mikroçevrelerin oluşumunu teşvik eder. Tümör mikroçevresindeki bu inflamatuvar cevap kandaki belirteçlerle gözlenebilmektedir. Tümörler, IL-6 VE TNF- α dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinler salgılayarak heterojenik megakaryositik olgunlaşmayı hızlandırır ve farklı boyutlarda olgunlaşmamış trombosit üreterek hem PDW'de hem de trombosit sayısında artışa sebep olur (Mantovani *et al.*, 2008; Roxburgh and McMillan, 2010).

Nötrofiller, insan periferik kanındaki baskın lökosit alt kümesidir ve mikrobiyal patojenlere karşı ilk savunma hattı görevi görürler. Yapılan pek çok çalışmada nötrofillerin sitokin ve anjiogenik faktör salınması yoluyla tümör yayılması açısından kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Lenfositlerin inhibe edici sitokinlerle kanser hücrelerinin büyüme ve metastazını inhibe edebilecekleri ve yüksek lenfosit sayısının iyi prognozu gösterebileceği öne sürülmektedir. Tümör hücreleri tarafından salgılanan granülosit koloni uyarıcı faktör ve diğer sitokinlerin, kemik iliğinde nötrofil proliferasyonunu indükleyip lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Nötrofil sayısının tek başına azalmış lenfosit cevabı ve lenfosit sayısının tek başına artmış nötrofil cevabı gösterememesi nedeniyle her iki hücrenin birlikte değerlendirildiği NLR'nın nötrofil ve lenfosit sayılarının ayrı ayrı etkisinden daha güçlü bir prognoz belirteci olması muhtemeldir. NLR, PLR, PPR, SII gibi inflamasyon skorları sistemik inflamasyon durumunu gösterip kanserin prognozu hakkında fikir verebilmektedir. Yapılan sayısız meta-analiz yüksek NLR'nın mide kanseri, özofagus kanseri, pankreas kanseri ve osteosarkom gibi çeşitli kanserlerde kötü prognozla ilişkilendirildiğini rapor etmiştir. Yüksek NLR hem vücudun immün cevabının düştüğünü hem de tümörün immün cevaba direncinin arttığını da göstermektedir. Dolayısıyla genel olarak yüksek NLR, PLR ve SII, daha kötü kanser prognozuyla ilişkilidir. Klinisyenler sistemik iltihabi yanıt belirteçlerini

klinik uygulamaya dahil ederek, kanser hastalarının prognozunu daha iyi tahmin edebilir ve tedavi yaklaşımlarını kişiselleştirebilirler (Mantovani *et al.*, 2008; Roxburgh and McMillan, 2010; Zhang, Zhang and Feng, 2014; Yodying *et al.*, 2016; Machairas *et al.*, 2017; Mei *et al.*, 2017; Lucotti and Muschel, 2020; Deng *et al.*, 2022; Jin *et al.*, 2022; Figueiredo *et al.*, 2023).

Hastalar preoperatif İİAB sonuçlarına göre değerlendirildiğinde Bethesda sınıf 3, 4 ve 5'te moleküler değerlendirme, tanısal lobektomi ya da total/totale yakın tiroidektomi önerilmektedir (Haugen *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2023). Günümüzde şüpheli nodüller için uygulanan moleküler testler pahalı olduklarından yaygınlığı azdır. Moleküler testlere erişimin mümkün olmadığı merkezlerde, hastalar cerrahiye yönlendirilmektedir. Ancak cerrahinin getireceği komplikasyonlar göz önüne getirildiğinde, postoperatif benign sonuç alabilecek Bethesda 3-4-5 sınıftaki hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu sebeple bu çalışmada ucuz ve pratik bir yol olarak NLR, PLR, SII, PPR ve TSH değerlerinin maligniteyi ön görmedeki etkisini araştırmak planlanmıştır.

Bu çalışmada uygun kriterlere sahip Bethesda 3,4 ve 5 sınıfından 163 hasta değerlendirilmiştir. Hastalardaki malignite durumu ve cinsiyet ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda tiroid kanserinin erkek cinsiyette fazla olduğu gösterilmişken (TUTTLE, LEMAR and BURCH, 1998; Baloch *et al.*, 2002), diğer çalışmalarda cinsiyet ile ilişki saptanmamıştır (Wiseman *et al.*, 2006; Rago *et al.*, 2007; Ryu *et al.*, 2014). Bu çalışmada da Bethesda sınıfları arasında ($p > 0,05$) ve postoperatif patoloji sonucu benign/malign olarak sınıflanan hastalarda ($p > 0,05$) cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaşla malignite riski arasında da farklı sonuçlar mevcuttur. Kimi çalışmalarda yaşla birlikte malignite riskinin arttığı gösterilmişken (Ryu *et al.*, 2014; Bostan *et al.*, 2022), diğerleri yaş ve malignite arasında ilişki saptanmamıştır (Wiseman *et al.*, 2006; Rago *et al.*,

2007). Bu çalışmada ise yaşıml maligniteyi öngörmeye bir etkisi olmadığı ($p>0,05$) ve Bethesda sınıflarında anlamlı fark göstermediğı ($p>0,05$) saptanmıştır.

Bu çalışmada hastalar Bethesda gruplarına ayrılarak benign malign ilişkisi değeriendirildiğinde ise malignite oranı Bethesda 3 nodüllerde %14,8, Bethesda 4 nodüllerde %20 ve Bethesda 5 nodüllerde %80 olarak hesaplanmıştır. Bethesda sınıf 3 ve 4 nodüllerin literatür ile uyumlu malignite yüzdesi olduğu görölmüşken Bethesda sınıf 5 nodüllerin malignite oranı literatürden yüksek saptanmıştır (Jo *et al.*, 2010; Bongiovanni *et al.*, 2012; Arul, Akshatha and Masilamani, 2015; Şeker *et al.*, 2021).

Çalışmada hastalar Bethesda sınıf 3,4,5 olarak ayrılıp NEU, LYM, PLT, PDW, NLR, PLR, SII, PPR ve TSH değeri ile ilişki incelendiğinde LYM değeriinin Bethesda sınıf 3'te sınıf 4'e göre anlamlı derecede yüksek ($p: 0,045$) olduğu görölmüştür. TSH değeri de Bethesda sınıf 5'te ve sınıf 4'te sınıf 3'e göre anlamlı derecede yüksektir ($p: 0,017$). Yapılan diğeri çalışmalarda malign hasta grubunda TSH düzeylerinin benign nodülleri olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bostan ve arkadaşlarının çalışmasında (Bostan *et al.*, 2022) TSH düzeyi ile malignite ilişkisi olmadığı sonucuna varılmış olmasına karşın birçok çalışmada Bethesda kategorisi maligniteye doğru ilerledikçe TSH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Fiore *et al.*, 2009; Haymart *et al.*, 2009; Baser *et al.*, 2016; Martin *et al.*, 2021; K. Alaraifi *et al.*, 2023; Tang, Li and Luo, 2023). TSH düzeyinin Bethesda kategorisi artışıyla paralellik seyretnesi literatür ile uyumludur ancak bu çalışmada hastalar Bethesda sınıfına göre değeriendirilip benign/malign olarak ayrıldığında üç kategoride de, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p> 0,05$) Çalışmadaki malign hasta sayısının az olmasının sonuç için etkili bir faktör olduğu düşünölmektedir. Şenoymak ve arkadaşlarının çalışmasında benign gruptaki lenfosit seviyeleri, malign grubun lenfosit seviyelerine kıyasla anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur (Óenoymak *et al.*, 2024). Bu çalışmada LYM sayısında Bethesda sınıflarına göre anlamlı fark görülmüş olsa da Bethesda sınıfları benign/malign olarak ayrıldığında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

CL Liu ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid kanserli olgular ve benign nedenli tiroidektomi yapılan kontrol grubunu kıyaslamış ve NLR değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (Liu *et al.*, 2013). Bostan ve arkadaşlarının çalışmasında NLR ölçümünün Bethesda tip 4 nodüllerde maligniteyi öngörmeye anlamlı olduğu gösterilmiştir (Bostan *et al.*, 2022). Kim JY ve arkadaşları ise tiroid cerrahisi geçiren hastalar ve rutin sağlık kontrolü için gelen hastaları kıyaslayarak yaptıkları değerlendirmede değerlendirme NLR'nin tiroid nodülleri olan grupta, olmayan gruptan önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmış ancak benign ve malign tiroid nodülleri olan hastalarda önemli ölçüde farklılık saptamamışlardır (Kim *et al.*, 2014). Manatakis ve arkadaşlarının çalışmasında papiller karsinom ve mikrokarsinomlu hastalarda benign patolojiye göre NLR anlamlı olarak artmış bulunurken, PLR için de net bir ilişki kurulamamıştır (Manatakis *et al.*, 2018).

Yapılan farklı çalışmalarda NLR'nin ileri evre ve kötü diferansiye kanserlerde daha yüksek olduğu görülmüştür (Cho *et al.*, 2015; Gong *et al.*, 2016b; Ceylan *et al.*, 2019; Cheong *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2022). Bu çalışmada ise NLR değeri ile Bethesda grupları arasında ($p > 0,05$) ve malignite durumu arasında ($p > 0,05$) ilişki saptanmamıştır.

Bostan ve arkadaşlarının çalışmasında Bethesda sınıf 4 nodüller değerlendirilmiş ve PLR değerinin maligniteyi öngörmeye etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Bostan *et al.*, 2022). Kimi çalışmalarda tiroid kanserinde tümör boyutu artışı ile PLR değerinin anlamlı derecede korele olduğu gösterilmişken (Kim *et al.*, 2015; Martin *et al.*, 2021; Shrestha *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2022), farklı çalışmalarda ise tümör boyutu ile PLR değeri arasında korelasyon saptanmamıştır (Ceylan *et al.*, 2019; Shrestha *et al.*, 2021).

PLR değeri aynı zamanda lateral lenf nodu metastazı olanlarda da olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (Cheong *et al.*, 2021). Bu çalışmada ise PLR değeri ile Bethesda Grupları arasında ($p>0,05$) ve malignite durumu arasında ($p>0,05$) anlamlı ilişki saptanmamıştır. İlişki saptanmamasının sebebinin Bethesda sınıflarındaki hastaların sayılarındaki orantısızlık olabileceği düşünülmüş ve hastalar Bethesda 3 ve Bethesda 4-5 olarak iki ayrı grup olarak da incelenmiştir. Bu değerlendirme ile Bethesda grupları arasında önceki bulgulara ek olarak PLR değeri Bethesda sınıf 4-5'te Bethesda sınıf 3'e göre anlamlı şekilde yüksek ($p: 0,039$) saptanmıştır.

Modica ve arkadaşlarının çalışmasında incelenen, meduller tiroid kanseri tanısı nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda NLR ve SII değerlerinin ameliyat sonrasında anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiştir (Modica *et al.*, 2023). Kars ve arkadaşlarının çalışmasında ise diferansiye tiroid karsinomlarında sağlıklı bireylere göre SII değerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (Kars *et al.*, 2022). Vural ve arkadaşlarının çalışmasında multinodüler guatr, lenfositik tiroidit ve papiller tiroid karsinomlu hastalar incelenmiş ve karsinom hastalarında ortalama SII seviyesi diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (Vural, Muhtaroglu and Güngör, 2023). Şenoymak ve arkadaşlarının çalışmasında da NLR ve SII değerleri malign grupta benign gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve Bethesda sınıfları ile bu parametreler arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (Şenoymak *et al.*, 2024). Bu çalışmada SII değeriyle malignite durumu ($p>0,05$) ve Bethesda sınıfları arasında ($p>0,05$) anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Jin J ve arkadaşlarının çalışmasında papiller tiroid karsinomlu hastalarda PPR değerinin benign tiroid nodülü olan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu ve PPR'nin papiller tiroid karsinomu için NLR'den daha yüksek tanısal etkinliğe sahip olduğunu ortaya koyulmuştur (Jin *et al.*, 2022). Dinçel ve Bayraktar'ın çalışmasında

papiller tiroid karsinomu ile multinodüler guatr hastaları karşılaştırılmış ve PLT değeriyle aralarında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. PDW değerinin ise papiller tiroid karsinomu hastalarında anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir (Dincel and Bayraktar, 2017). Machairas ve arkadaşları çalışmasında ileri evre ve ektratiroidal yayımlı olgularda platelet sayısı ve PLR oranının arttığını gözlemiş ve ileri eve tümörlerde PDW değerinin daha düşük olduğunu saptamıştır. Ancak hastaların benign/malign ayrımında platelet indekslerinin yardımcı olmadığı öne sürülmüştür (Machairas *et al.*, 2017). Yaylacı ve arkadaşlarının çalışmasında da PDW değerinin papiller tiroid karsinomlu hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (Yaylaci *et al.*, 2016). Şit ve arkadaşlarının çalışmasında benign ve malign tiroid nodülleri arasında PLT değeri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Sit, 2019). Yu Yj ve arkadaşlarının çalışmasında ise kontrol deneklere kıyasla tiroid kanserli hastalarda PDW değerinin yükseldiğini saptamıştır (YU *et al.*, 2017). Bu çalışmada PLT, PDW ve PPR değerlerinde Bethesda sınıfları arasında bir fark görülmemiş ($p>0,05$) ve maligniteyi öngörmede etkili olmadıkları ($p>0,05$) saptanmıştır.

Bu çalışmadaki gruplar arasındaki sayısal orantısızlık nedeniyle hastalar Bethesda sınıf 3 ve sınıf 4-5 olarak birleştirilip postoperatif sonucu benign ve malign olanlar ayrı olarak sınıflandırıldığında, benign hasta grubunda Bethesda 3 ve Bethesda 4-5 sınıfları arasında LYM ($p: 0,018$); TSH ($p: 0,008$); PLR ($p: 0,02$) ve NLR ($0,048$) değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır. Malign hasta grubunda ise herhangi bir parametrede fark gözlenmemiştir. Bu durum gruplar arası hasta sayısındaki orantısızlık nedeniyle diğer inflamatuvar indekslerin doğru şekilde değerlendirilemediğini ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı artırıldığında daha anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak dışlanma kriterlerine sahip hastalar elendiğinde hasta sayısında önemli ölçüde azalma olmuştur. Bethesda sınıf 4 ve sınıf 5'teki hastalardaki sayı azlığı da istatistiksel doğruluğu etkileyebilmektedir.

Çalışma İİAB patoloji sonuçlarına dayanmaktadır. Patoloji sonuçları yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuç verebileceğinden bulguların doğruluğu etkilenebilir. Çalışmanın tek kurumdaki verileri içermesi de bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlandırabilir ve seçim yanlılığına sebep olabilir. Son olarak çalışmanın retrospektif olması ve 10 yıllık dönemi kapsamaması da eski verilere ulaşmayı zorlaştırmış ve hasta sayısını kısıtlamıştır.



6. SONUÇ

İnflamatuvar parametreler birçok kanser türü için prognostik öneme sahip, kolay uygulanabilir ve ucuz belirteçlerdir.

Hastalar İİAB sonuçlarına göre Bethesda gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde izlenecek yol ile ilgili net kanı halen oluşmamıştır. Çalışmada hastaların Bethesda 3, 4, 5 sınıflarında malignite riski sırasıyla % 14,8, %20 ve %80 olarak hesaplandı. Bethesda artışı ile LYM değerinde azalma ve TSH'da yükselme olduğu saptandı. Ancak bakılan hiçbir parametrenin benign-malign ayrımında anlamlı olmadığı görüldü. Bu durumun gruplar arasındaki hasta sayısındaki dengesizlik nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Daha fazla sayıda ve gruplar arası eşit dağılımlı hastalar ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

- Ali, S.Z. *et al.* (2023) ‘The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology’, *Thyroid®* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>.
- Andersen, S. *et al.* (2003) ‘Biologic Variation is Important for Interpretation of Thyroid Function Tests’, *Thyroid*, 13(11), pp. 1069–1078. Available at: <https://doi.org/10.1089/105072503770867237>.
- Arul, P., Akshatha, C. and Masilamani, S. (2015) ‘A study of malignancy rates in different diagnostic categories of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An institutional experience’, *Biomedical Journal*, 38(6), pp. 517–522. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.08.001>.
- Baloch, Z.W. *et al.* (2002) ‘Diagnosis of “follicular neoplasm”: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology’, *Diagnostic Cytopathology*, 26(1), pp. 41–44. Available at: <https://doi.org/10.1002/dc.10043>.
- Baser, H. *et al.* (2016) ‘Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system’, *Endocrine*, 53(2), pp. 520–529. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0919-4>.
- Benvenga, S. *et al.* (2018) ‘Thyroid Gland: Anatomy and Physiology’, in *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier, pp. 382–390. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7>.
- Bliss, R.D., Gauger, P.G. and Delbridge, L.W. (2000) ‘Surgeon’s Approach to the Thyroid Gland: Surgical Anatomy and the Importance of Technique’, *World Journal of Surgery*, 24(8), pp. 891–897. Available at: <https://doi.org/10.1007/s002680010173>.
- Bomeli, S.R., LeBeau, S.O. and Ferris, R.L. (2010) ‘Evaluation of a Thyroid Nodule’, *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), pp. 229–238. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.002>.
- Bongiovanni, M. *et al.* (2012) ‘The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis’, *Acta Cytologica*, 56(4), pp. 333–339. Available at: <https://doi.org/10.1159/000339959>.
- Bostan, H. *et al.* (2022) ‘The predictive value of hematologic parameters in the risk of thyroid malignancy in cases with atypia/follicular lesion of undetermined significance’, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(8), pp. 4077–4084. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00405-021->

07248-9.

Branca, J.J. V. *et al.* (2022) ‘The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications’, *Medicina*, 58(1), p. 137. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina58010137>.

Bükey, Y. and Teksöz, S. (2013) ‘Anaplastik Tiroit Karsinomu’, in *Tiroit*, pp. 495–504.

Carvalho, G.A. de, Perez, C.L.S. and Ward, L.S. (2013) ‘The clinical use of thyroid function tests’, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57(3), pp. 193–204. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300005>.

Ceylan, Y. *et al.* (2019) ‘The Correlation of Clinicopathological Findings and Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Papillary Thyroid Carcinoma’, *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 28(1), pp. 15–20. Available at: <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2018.60490>.

Chen, S. *et al.* (2024) ‘Inflammatory response signature score model for predicting immunotherapy response and pan-cancer prognosis’, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 23, pp. 369–383. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.12.001>.

Cheng, S. *et al.* (2017) ‘The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer’, *BMC Gastroenterology*, 17(1), p. 163. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0685-7>.

Cheong, T.Y. *et al.* (2021) ‘The diagnostic predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in thyroid cancer adjusted for tumor size’, *PLOS ONE*, 16(5), p. e0251446. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251446>.

Cho, J.-S. *et al.* (2015) ‘The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer’, *Annals of Surgical Treatment and Research*, 88(4), p. 187. Available at: <https://doi.org/10.4174/astr.2015.88.4.187>.

Deng, Y. *et al.* (2022) ‘Peripheral Blood Inflammatory Markers Can Predict Benign and Malignant Thyroid Nodules’, *International Journal of Endocrinology*, 2022, pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/2319660>.

Dincel, O. and Bayraktar, C. (2017) ‘Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary

thyroid carcinoma', *Bratislava Medical Journal*, 118(03), pp. 153–155. Available at: https://doi.org/10.4149/BLL_2017_030.

Dumitru, C.A., Lang, S. and Brandau, S. (2013) 'Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: Mechanisms and consequences for tumor progression', *Seminars in Cancer Biology*, 23(3), pp. 141–148. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.02.005>.

Eskiizmir, G. *et al.* (2019) 'The evaluation of pretreatment neutrophil–lymphocyte ratio and derived neutrophil–lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms', *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 85(5), pp. 578–587. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.013>.

Fancy, T., Gallagher, D. and Hornig, J.D. (2010) 'Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands', *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), pp. 221–227. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>.

Faria, S.S. *et al.* (2016) 'The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review.', *Ecancermedicalscience*, 10, p. 702. Available at: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>.

De Felice, M. and Di Lauro, R. (2004) 'Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms', *Endocrine Reviews*, 25(5), pp. 722–746. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2003-0028>.

Field, A.P. (2009) *Discovering statistics using SPSS: (and sex and drugs and rock 'n' roll)*. SAGE Publications.

Figueiredo, A.A. *et al.* (2023) 'Preoperative serum inflammation-based scores in medullary thyroid cancer', *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 70(1), pp. 48–55. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.06.015>.

Fiore, E. *et al.* (2009) 'Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role', *Endocrine-Related Cancer*, 16(4), pp. 1251–1260. Available at: <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0036>.

Gökçay Canpolat, A. and Şahin, M. (2023) 'Tiroid Nodülleri', in *TEMĐ TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU*, pp. 123–129.

Gong, W. *et al.* (2016a) 'Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer', *Clinics*, 71(6), pp. 311–314. Available at:

[https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(06)04).

Gooden, M.J.M. *et al.* (2011) 'The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis', *British Journal of Cancer*, 105(1), pp. 93–103. Available at: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.189>.

Guerrero, M.A. and Clark, O.H. (2013) 'Tiroit Karsinomları', in *Tiroit*, pp. 413–422.

Gul, K. *et al.* (2009) 'Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings', *Endocrine*, 36(3), pp. 464–472. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9262-3>.

Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) 'Hallmarks of Cancer: The Next Generation', *Cell*, 144(5), pp. 646–674. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

Haugen, B.R. *et al.* (2016) '2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer', *Thyroid*, 26(1), pp. 1–133. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.

Haymart, M.R. *et al.* (2009) 'Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension', *Clinical Endocrinology*, 71(3), pp. 434–439. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03489.x>.

Hirahara, N. *et al.* (2016) 'Prognostic value of hematological parameters in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma', *International Journal of Clinical Oncology*, 21(5), pp. 909–919. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10147-016-0986-9>.

Huang, Y. *et al.* (2022) 'Inflammation Markers Have Important Value in Predicting Relapse in Patients with papillary thyroid carcinoma: A Long-Term Follow-Up Retrospective Study', *Cancer Control*, 29, p. 107327482211152. Available at: <https://doi.org/10.1177/10732748221115236>.

Jin, J. *et al.* (2022) 'Preoperative platelet distribution width-to-platelet ratio combined with serum thyroglobulin may be objective and popularizable indicators in predicting papillary thyroid carcinoma', *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(6). Available at: <https://doi.org/10.1002/jcla.24443>.

Jo, V.Y. *et al.* (2010) 'Malignancy Risk for Fine-Needle Aspiration of Thyroid Lesions According to

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology', *American Journal of Clinical Pathology*, 134(3), pp. 450–456. Available at: <https://doi.org/10.1309/AJCP5N4MTHPAFXFB>.

K. Alaraifi, A. *et al.* (2023) 'TSH level as a risk factor of thyroid malignancy for nodules in euthyroid patients', *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 43(3), pp. 183–188. Available at: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N2288>.

Karakoç, D. and Özenç, A. (2013) 'Foliküler Tiroit Karsinomu', in *Tiroit*, pp. 451–456.

Kars, A. *et al.* (2022) 'Systemic immune inflammation index in differentiated thyroid cancers', *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 42(2), pp. 150–154. Available at: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1665>.

Kim, J.-Y. *et al.* (2014) 'Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas', *Endocrine*, 46(3), pp. 526–531. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0089-6>.

Kim, S.M. *et al.* (2015) 'Association of the Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological Characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer', *Endocrinology and Metabolism*, 30(4), p. 494. Available at: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.494>.

Kirsten, D. (2000) 'The Thyroid Gland: Physiology and Pathophysiology', *Neonatal Network*, 19(8), pp. 11–26. Available at: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.19.8.11>.

Kratzsch, J. and Pulzer, F. (2008) 'Thyroid gland development and defects', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(1), pp. 57–75. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.08.006>.

Lal, G. and Clark, O.H. (2016) 'Tiroid, Paratiroid ve Adrenal', in *Cerrahinin İlkeleri*. 10th edn, pp. 1521–1596.

Langer P. (1960) 'History of goitre', in *ENDEMIC GOITRE*, pp. 9–26.

Lattanzi, S. *et al.* (2018) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage', *Journal of the Neurological Sciences*, 387, pp. 98–102. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.038>.

Leboulleux, S. *et al.* (2004) 'Medullary thyroid carcinoma', *Clinical Endocrinology*, 61(3), pp. 299–

310. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02037.x>.

Leoutsakos, V. (2004) 'A short history of the thyroid gland', *HORMONES*, 3(4), pp. 268–271. Available at: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11137>.

Li, B. *et al.* (2018) 'Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis', *Clinica Chimica Acta*, 483, pp. 48–56. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.023>.

Liu, C. *et al.* (2013) 'Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer', *Journal of Surgical Oncology*, 107(5), pp. 493–497. Available at: <https://doi.org/10.1002/jso.23270>.

Liu, L. *et al.* (2019) 'Evaluation of platelet distribution width as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder neoplasm', *Future Oncology*, 15(33), pp. 3797–3807. Available at: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0441>.

Lucotti, S. and Muschel, R.J. (2020) 'Platelets and Metastasis: New Implications of an Old Interplay', *Frontiers in Oncology*, 10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01350>.

Machairas, N. *et al.* (2017) 'Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions', *Endocrine Research*, 42(4), pp. 311–317. Available at: <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1319859>.

Manatakis, D.K. *et al.* (2018) 'Diagnostic Accuracy of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Detecting Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas in Benign Multinodular Goitres', *Journal of Thyroid Research*, 2018, pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/3470429>.

Mansberger, A.R. and Wei, J.P. (1993) 'Surgical Embryology and Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands', *Surgical Clinics of North America*, 73(4), pp. 727–746. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)46082-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)46082-2).

Mantovani, A. *et al.* (2008) 'Cancer-related inflammation', *Nature*, 454(7203), pp. 436–444. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature07205>.

Martin, S. *et al.* (2021) 'Platelet Activation and Inflammation in Patients with Papillary Thyroid Cancer', *Diagnostics*, 11(11), p. 1959. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111959>.

- Mei, Z. *et al.* (2017) 'Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies', *Cancer Treatment Reviews*, 58, pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.005>.
- Modica, R. *et al.* (2023) 'Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Systemic Immune–Inflammation Index (SII) as Potential Biomarkers in Patients with Sporadic Medullary Thyroid Cancer (MTC)', *Journal of Personalized Medicine*, 13(6), p. 953. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm13060953>.
- Mohebbati, A. and Shaha, A.R. (2012) 'Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations', *Clinical Anatomy*, 25(1), pp. 19–31. Available at: <https://doi.org/10.1002/ca.21220>.
- Nachiappan, A.C. *et al.* (2014) 'The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation', *RadioGraphics*, 34(2), pp. 276–293. Available at: <https://doi.org/10.1148/rg.342135067>.
- Nieswandt, B. *et al.* (1999) *Lysis of Tumor Cells by Natural Killer Cells in Mice Is Impeded by Platelets 1, CANCER RESEARCH*. Available at: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/59/6/1295/3247193/ch069901295o.pdf>.
- Nøst, T.H. *et al.* (2021) 'Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank', *European Journal of Epidemiology*, 36(8), pp. 841–848. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00752-6>.
- Oertli, D. and Udelsman, R. (2007) *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Edited by D. Oertli and R. Udelsman. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-68043-7>.
- Okosieme, O.E. *et al.* (2010) 'The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism', *Clinical Endocrinology*, 72(1), pp. 122–127. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03623.x>.
- Peng, Y. *et al.* (2018) 'The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review', *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(5), pp. 503–513. Available at: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1463158>.
- Popoveniuc, G. and Jonklaas, J. (2012) 'Thyroid Nodules', *Medical Clinics of North America*, 96(2),

pp. 329–349. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.002>.

Purbiya, P. *et al.* (2018) 'Platelet Distribution Width to Platelet Count Ratio as an Index of Severity of Illness', *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(1), pp. 10–14. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2432-z>.

Rago, T. *et al.* (2007) 'Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients', *Clinical Endocrinology*, 66(1), pp. 13–20. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02677.x>.

Remonti, L.R. *et al.* (2015) 'Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies', *Thyroid*, 25(5), pp. 538–550. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0353>.

Rogers-Stevane, J. and Kauffman, G.L. (2008) 'A Historical Perspective on Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands', *Otolaryngologic Clinics of North America*, 41(6), pp. 1059–1067. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.08.003>.

Roxburgh, C.S. and McMillan, D.C. (2010) 'Role of Systemic Inflammatory Response in Predicting Survival in Patients with Primary Operable Cancer', *Future Oncology*, 6(1), pp. 149–163. Available at: <https://doi.org/10.2217/fon.09.136>.

Russo, E. *et al.* (2023) 'Preoperative systemic inflammatory markers as prognostic factors in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 24(6), pp. 1205–1216. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09845-x>.

Ryu, Y.J. *et al.* (2014) 'Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy', *Annals of Surgical Treatment and Research*, 86(3), p. 109. Available at: <https://doi.org/10.4174/ast.2014.86.3.109>.

Shrestha, B.L. *et al.* (2021) 'Does the Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio Associate with Clinic-pathological Characteristics in Papillary Carcinoma of Thyroid.', *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, 19(74), pp. 225–229.

Siddeek, R.T. *et al.* (2020) 'Evaluation of platelet distribution width as novel biomarker in gall bladder

cancer', *Journal of Carcinogenesis*, 19(1), p. 5. Available at: https://doi.org/10.4103/jcar.JCar_12_20.

Sierko, E., & Wojtukiewicz, M. Z. (2004, February). Platelets and angiogenesis in malignancy. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 30, No. 01, pp. 95-108). Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

Sit, M. (2019) 'MEAN PLATELET VOLUME: AN OVERLOOKED HERALD OF MALIGNANT THYROID NODULES', *Acta Clinica Croatica* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.03>.

Smith, P., Hanks, L.R. and Salomone, L.J. (2018) 'Tiroid', in *Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli*. 20th edn, pp. 881–922.

Sobrinho-Simões, M. *et al.* (2011) 'Follicular thyroid carcinoma', *Modern Pathology*, 24, pp. S10–S18. Available at: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.133>.

Souteiro, P., Polónia, A. and Eloy, C. (2019) 'Repeating thyroid fine-needle aspiration before 3 months may render increased nondiagnostic results', *Clinical Endocrinology*, 91(6), pp. 899–900. Available at: <https://doi.org/10.1111/cen.14080>.

Stathatos, N. (2019) 'Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland', in *The Thyroid and Its Diseases*. Cham: Springer International Publishing, pp. 3–12. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6_1.

Stone, R.L. *et al.* (2012) 'Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer', *New England Journal of Medicine*, 366(7), pp. 610–618. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>.

Şeker, N.S. *et al.* (2021) 'Evaluation of Cytopathological and Histopathological Compatibility in Thyroid Nodules: Single Center Study with 425 Cases', *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 11(2), pp. 282–287. Available at: <https://doi.org/10.5505/kjms.2021.46362>.

Şenoymak, M.C. *et al.* (2024) 'Evaluación de los parámetros inflamatorios como marcadores predictivos de malignidad en nódulos tiroideos: un estudio sobre su correlación con la clasificación de Bethesda', *Cirugía y Cirujanos*, 92(3). Available at: <https://doi.org/10.24875/ciru.23000370>.

Takeuchi, H. *et al.* (2017) 'The prognostic impact of the platelet distribution width-to-platelet count ratio in patients with breast cancer', *PLOS ONE*, 12(12), p. e0189166. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189166>.

- Tang, Z.-W., Li, X.-X. and Luo, J. (2023) 'Development and validation of the nomogram based on ultrasound, thyroid stimulating hormone, and inflammatory marker in papillary thyroid carcinoma: a case-control study', *Translational Cancer Research*, 12(3), pp. 490–501. Available at: <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2478>.
- Templeton, A.J. *et al.* (2014) 'Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23(7), pp. 1204–1212. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0146>.
- Trueba, S.S. *et al.* (2005) 'PAX8 , TITF1 , and FOXE1 Gene Expression Patterns during Human Development: New Insights into Human Thyroid Development and Thyroid Dysgenesis-Associated Malformations', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), pp. 455–462. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1358>.
- Tuttle, R.M., Lemar, H. and Burch, H.B. (1998) 'Clinical Features Associated with an Increased Risk of Thyroid Malignancy in Patients with Follicular Neoplasia by Fine-Needle Aspiration', *Thyroid*, 8(5), pp. 377–383. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.377>.
- Tutuncu, Y. *et al.* (2014) 'The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology', *Endocrine*, 45(1), pp. 37–45. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9922-1>.
- Uludağ, M. *et al.* (2013) 'Papiller Tiroit Karsinomu', in *Tiroit*, pp. 423–450.
- Uludağ, M. and İsgör, A. (2013) 'Medüller Tiroit Karsinomu', in *Tiroit*, pp. 465–494.
- Vázquez, T. *et al.* (2009) 'Anatomical variations of the superior thyroid and superior laryngeal arteries', *Head & Neck*, 31(8), pp. 1078–1085. Available at: <https://doi.org/10.1002/hed.21077>.
- Vellar, I.D. (1999) 'THOMAS PEEL DUNHILL: PIONEER THYROID SURGEON', *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 69(5), pp. 375–387. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1622.1999.01577.x>.
- Verloop, H. *et al.* (2012) 'Risk of Hypothyroidism following Hemithyroidectomy: Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Studies', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(7), pp. 2243–2255. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1063>.
- Vural, S., Muhtaroglu, A. and Güngör, M. (2023) 'Systemic immune-inflammation index: A new

marker in differentiation of different thyroid diseases’, *Medicine*, 102(31), p. e34596. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034596>.

Wang, Y. *et al.* (2018) ‘Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study’, *Journal of Thoracic Disease*, 10(1), pp. 273–282. Available at: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.131>.

Wiseman, S.M. *et al.* (2006) ‘Hemithyroidectomy: The Optimal Initial Surgical Approach for Individuals Undergoing Surgery for a Cytological Diagnosis of Follicular Neoplasm’, *Annals of Surgical Oncology*, 13(3), pp. 425–432. Available at: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.089>.

Yakirevich, E. and Resnick, M.B. (2007) ‘Regulatory T Lymphocytes: Pivotal Components of the Host Antitumor Response’, *Journal of Clinical Oncology*, 25(18), pp. 2506–2508. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3191>.

Yaylaci, S. *et al.* (2016) ‘Lack of Variation in Inflammatory Hematological Parameters between Benign Nodular Goiter and Papillary Thyroid Cancer’, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(4), pp. 2321–2323. Available at: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2321>.

Yodying, H. *et al.* (2016) ‘Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis’, *Annals of Surgical Oncology*, 23(2), pp. 646–654. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4869-5>.

Yoon, J.H. *et al.* (2011) ‘The Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy and the Sonographic Differences Between Benign and Malignant Thyroid Nodules 3 cm or Larger’, *Thyroid*, 21(9), pp. 993–1000. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0458>.

YU, Y.J. *et al.* (2017) ‘Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer’, *Neoplasma*, 64(04), pp. 594–598. Available at: https://doi.org/10.4149/neo_2017_414.

Yutan, E. and Clark, O.H. (2001) ‘Hürthle cell carcinoma’, *Current Treatment Options in Oncology*, 2(4), pp. 331–335. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11864-001-0026-4>.

Zhang, X., Zhang, W. and Feng, L. (2014) ‘Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis’, *PLoS ONE*, 9(11), p. e111906. Available at:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111906>.

Zhong, J.-H., Huang, D.-H. and Chen, Z.-Y. (2017) 'Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis', *Oncotarget*, 8(43), pp. 75381–75388. Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18856>.

Zhou, M. *et al.* (2018) 'Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer', *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(1), pp. 178–186. Available at: <https://doi.org/10.1159/000488420>.

