T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BENİGN TİROİT NODÜLLERİNDE NODÜL ÇAPI İLE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muharrem Yıldırım

İSTANBUL/ 2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BENİGN TİROİT NODÜLLERİNDE NODÜL ÇAPI İLE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muharrem Yıldırım

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Kadir Kayataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2019

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime katkılarından ve tezimin yapımında emeklerinden dolayı hocam Doç. Dr. Kadir Kayataş'a

Asistanlığım süresi boyunca bilgi ve birikimlerini paylaşan hocalarım Prof. Dr. Refik Demirtunç ve Prof. Dr. Funda Müşerref Türkmen'e,

İç Hastalıkları Kliniği'mizde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire arkadaşlarıma ve personellerimize,

Desteklerini esirgemeyen can dostum Banu Özlem Demirbaş'a, bu süreçte neşe kaynağım olan kedim Hera ve hep yanımda olan araştırma görevlisi Gülper BASMACI'ya

Canım annem Nilüfer Yıldırım'a, sevgili babacığım Necati Yıldırım'a ve değerli ablam Dr. Güler Yıldırım'a emeklerinden dolayı,

Sonsuz Teşekkürler…

Dr. Muharrem YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i
İÇİNDEKİLER……..……..……ii
TABLOLAR LİSTESİ…….....…….....……iii
ŞEKİL LİSTESİ….....…...……..…….……iv
KISALTMALAR……...…...v
ÖZET…….....vi
ABSTRACT……...vii
GİRİŞ VE AMAÇ…...…….....…….....1
GENEL BİLGİLER…….....….....2
GEREÇ VE YÖNTEMLER…….....17
BULGULAR…….....19
TARTIŞMA……26
SONUÇLAR……...31
KAYNAKLAR…….....32
ÖZGEÇMİŞ……....38
EKLER……....…39

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Tiroit nodül sıklığı……...……2

Tablo 2.2: Tiroit nodüllerinde malignite açısından risk faktörleri…...…….4

Tablo 2.3: Nodüllerin sonografik benign-malign olma özellikleri…..…….....7

Tablo 2.4: Tiroit nodüllerinin tanısında kullanılan yöntemler……11

Tablo 4.1: Tüm gruplarda ölçüm ortalamaları……19

Tablo 4.2: Nodül saptanan ve saptanmayan hastalar arası analizler….…….....20

Tablo 4.3: Nodül çaplarının nümerik değerlerine göre korelasyon analizleri……21

Tablo 4.4: 10-19 mm ve 20-29 mm nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler……21

Tablo 4.5: 10-19 mm ve 30-39 mm nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler……22

Tablo 4.6:10-19 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler….23

Tablo 4.7: 20-29 mm ve 30-39 mm nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler……23

Tablo 4.8: 20-29 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler…24

Tablo 4.9: 30-39 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler....25

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Tiroit Nodüllü Hastalara Yaklaşım Algoritması.....12

Grafik 1: Yaş frekans histogramı.....39

Grafik-2: MPV frekans histogramı 39

Grafik 3: Çap frekans histogramı.....40

Grafik 4: NLO frekans histogramı 40

Grafik 5: PLO frekans histogramı 41

Grafik 6: RDW frekans histogramı 41

Grafik 7: TSH frekans histogramı 42

Grafik 8: ST4 frekans histogramı.....42

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

PLO: Trombosit Lenfosit Oranı

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)

USG: Ultrasonografi

ST3: Serbest Triiyootironin

ST4: Serbest Tiroksin

TBAB: Tirotropin Bloke Edici Antikor

TGAB: Anti Tiroglobülin Antikor

TPOAB: Tiroit Peroksidaz Otoantikoru

TRAB: TSH Reseptör Otoantikoru

TSAB: Tiroit Stimülan Antikor

TSH: Tiroit Stimülan Hormon

TSI: Tiroit Stimülan İmmünoglobülin

ÖZET

Amaç: Tiroit nodülleri ülkemizde ve dünyada yaygın görülen klinik bir sorundur. Son yıllarda eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin enflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren ve malign tiroit nodülleri de dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarla ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Biz de çalışmamızda benign tiroit nodülleri ile RDW düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2011-01.01.2019 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Sağlık ve Uygulama Merkezi kliniklerine başvuran ve yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucunda benign tiroit nodülü saptanan 156 hasta ve tiroit nodülü olmayan 24 sağlıklı olgu dahil edildi. Tiroit nodülü olan hastalar nodül çaplarına göre 4 gruba ayrıldı. Tiroit nodülü saptanan hastalar tek bir grup halinde nodül saptanmayan hastalarla, ayrıca nodül saptanan hastalar nodül çaplarına göre (10-19 mm, 20-29 mm, 30-39 mm ve 40 mm üzeri) birbirleriyle karşılaştırıldı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 (SPSS IBM, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Benign tiroit nodülü saptanan 156 hastanın RDW değeri %13,70 (12,00-17,20), nodül saptanmayan 24 sağlıklı olgunun RDW değeri 13,30 (11,90-16,60) olup nodül saptanan grubun RDW değeri; saptanmayan grubun RDW değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,036$; $p<0,05$). Nodül çaplarına göre gruplar arasındaki RDW değerlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.297$; $p>0,05$).

Sonuç: Benign tiroit nodülü bulunan hastaların RDW değeri, nodül bulunmayan sağlıklılardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hastalar nodül çaplarına göre gruplandırıldığında ise nodül çapları ile RDW düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Enflamasyon, Eritrosit Dağılım Genişliği, Tiroit Nodülü

ABSTRACT

Aim: Thyroid nodules are a common clinical problem in our country and in the world. In recent years, studies have shown that erythrocyte distribution width (RDW) can be used as a marker of inflammation and its relationship with various clinical conditions, including malignant thyroid nodules. In our study, we investigated the relationship between benign thyroid nodules and RDW levels.

Materials and Methods: 156 patients admitted to Haydarpaşa Numune Health and Practice Center clinics between 01.01.2011-01.01.2019 and diagnosed as benign thyroid nodule as a result of fine needle aspiration biopsy (FNAB) and 24 healthy subjects without thyroid nodule were included in the study. Patients with thyroid nodules were divided into 4 groups according to nodule diameters. Patients with thyroid nodules were compared with patients without nodules in a single group and patients with nodules were compared with each other according to nodule diameters (10-19 mm, 20-29 mm, 30-39 mm and above 40 mm). The data were evaluated retrospectively. IBM SPSS Statistics 22 for statistical analysis (SPSS, IBM Turkey) program was used.

Results: RDW values of 156 patients with benign thyroid nodules were 13,70% (12,00-17,20), and 24 healthy subjects without nodules had RDW values of 13,30 (11,90-16,60). It was found to be statistically higher than the RDW value of the group not detected ($p = 0.036$; $p < 0.05$). There was no statistically significant difference in the comparison of RDW values between the groups according to nodule diameters ($p = 0.297$; $p > 0.05$).

Conclusion: RDW values of patients with benign thyroid nodules were significantly higher than those without nodules. When patients were grouped according to diameters, there was no significant difference between RDW levels and nodule diameters.

Key words: Inflammation, Red Cell Distribution Width, Thyroid Nodule

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit nodülleri oldukça sık olup toplumda palpasyon ile yaklaşık %4, ultrasonografi (USG) ile yaklaşık %67 oranında saptanırlar (1). Kadınlarda, yaşlılarda, iyot eksikliği olan bölgelerde ve çocuklukta baş boyun bölgesine radyoterapi alanlarda daha sık görülmektedir (2). Tiroit Stimülan Hormon (TSH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1 gibi lokal büyüme faktörleri ve tiroit hücrelerindeki intrensek sellüler heterojenite, tiroit nodüllerinin büyümesi ile ilişkili bulunmuştur (3). Tiroit nodüllerinin %5-15'i malign olmakla birlikte çoğunluğu benigndir (4).

USG tiroit lezyonlarının saptanmasını sağlayan en sensitif yöntemdir (5). Özellikle USG eşliğinde yapılan İİAB tiroit nodüllerinin tanısında en iyi yöntem olarak kabul edilir (6). Tiroit karsinomları çoğunlukla soliter veya dominant nodül olarak karşımıza çıkmaktadır. İİAB yapmadan cerrahi uygulanan olguların %6,5'inde çıkarılan nodüllerin karsinom olduğu bildirilmiştir (7).

RDW, kan dolaşımındaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliğin ölçüsüdür (8). İleri yaş, okkült kolon kanseri, karaciğer hastalığı, enflamatuar kemik hastalığı, inme, hamilelik, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi birçok klinik tabloda normal popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür. (9-11).

RDW seviyelerindeki yükseklik ile morbidite ile mortalite arasındaki mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Enflamasyon ve oksidatif stres, eritrosit homeostazisini engelleyerek RDW yüksekliğine yol açan olası nedenlerden sayılabilir (12). Enflamasyon, sadece demir metabolizmasını etkileyerek RDW yükselmesine neden olmaz, aynı zamanda eritrositlerin; eritropoezinin ömrünü ve eritropoetine yanıtını da azaltarak RDW artışına neden olur (13).

Bu çalışmada benign tiroit nodülü saptanan olgularla nodül saptanmayan olgular arasında RDW düzeyleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı ve nodül çapı ile RDW düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Tiroit nodüllerinin prevalansı, araştırmanın yapıldığı popülasyonun iyot alımına, popülasyon taramasında uygulanan tekniklere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Palpasyon ile tiroit nodüllerinin prevalansı, iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde kadınlarda %5, erkeklerde %1 oranında saptanmıştır. Tiroit nodülleri sık görülmesine rağmen, tiroit malignitelerine ender rastlanır ve malign neoplazmlar içerisinde görülme oranı %1'dir (2). Tiroit nodüllerinin gerçek prevalansını saptamak için otopsi verileri gereklidir. 1955 yılında Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada klinik olarak tiroit bezi normal saptanan 821 otopside %50,5 oranında tiroit nodülü bulunmuştur.

Tablo 2.1: Tiroit nodül sıklığı (15,16)

Teknik	**Ülke**	**Sıklık (%)**
Palpasyonla	ABD 1959 Sokol ve ark. ABD 1968 Vanden ve ark. İng. 1977 Turbridge ve ark. *Türkiye 1987 Hatemi ve ark.* Finlandiya 1992 Brander ve ark.	3,0 4,2 3,2 *1,8* 5,1
İyonize radyasyona maruz kalan bireylerde	ABD 1983 Groot ve ark.	20,0
Otopsi ile	ABD 1955 Montensen ve ark.	49,5
Ultrasonografi (USG) ile	İng. 1986 Harlooker ve ark Fransa 1994 Bruneton ve ark.	50,0 34,7

2.2. TİROİT NODÜLÜNÜN OLUŞUMU

Tiroit nodüllerinin oluşumunda inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir ve bunla ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (14). Hiperplazi, hipertrofi ve tiroit bezinde görülen involüsyonlar, aktivite ve inaktivite fazlarının siklik biçimde görülmesiyle oluşur ve mutlaka bezde hastalık derecesinde değişikliklere neden olmaz. Guatr, tiroit bezinin yaygın veya nodüler genişlemesidir. Guatr oluşumu iyot

noksanlığı veya hormonogenez defektleri sonucu kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojenik ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi sebeplerden meydana gelir. Başka bir deyişle bez, ötiroit durumunu korumak için aktivitesini ve kütlesini arttırır. Dolaşımdaki immün faktörler, tiroit hücrelerinin genişlemesinde ve çoğalmasında etkili olabilir. Toksik olmayan basit guatrlarda patolojik hiperplazi, kolloidal birikim ve nodülasyon aşamaları görülür (17,18).

Hipertrofi, bazı fizyolojik ve patolojik uyaranlara karşı tiroit bezinde ortaya çıkar. Hipertrofi, epitelyal hiperplaziden oluşur. Bu aşamada, daha fazla tiroit hormonu yapmak için, bez hiperemik, diffüz genişlemiş hale gelir ve henüz nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu küboidal yapıdan, yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazideki bu değişiklikler, foliküllerin lümeninin daralmasına veya kolloid içeriğinde azalmaya neden olur. Çekirdekler genişler, hiperkromatik bir hale gelir. Eğer stromada foliküllere paralel bir artış yoksa, hiperplastik folikül hücreleri folikül lümenine doğru uzantılar oluşturur. Bu uzantıların çoğu organize vasküler uzantılar olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırt etmek gerçekten güç olmaktadır (18).

Hiperplaziye sebep olan uyaran ortadan kaybolduğunda veya hastaya iyot verildiğinde glandda involüsyon görülür. İnvolüsyon tüm glandda aynı düzeyde oluşursa gland normal haline döner. Bezde normalin ötesinde bir gerileme meydana gelirse (hiperinvolüsyon), diffüz kolloidal guatr oluşur. Hücre sayısında azalma meydana gelir. Folikülün epitel hücreleri küboid hatta düz hale gelerek metaplaziye uğrar. Folikülün boyutu ve kolloid ihtiva eden miktarı artar. Hiperinvolüsyona uğrayan tiroit dokusunda mikroskobik inclemede, kolloid ile dolu yassı folikül epitel hücreleri ile çevrili büyük foliküller görülebilir. Buna foliküllerin "ekshaustion atrofisi" denir. Bez bu aşamada hâlâ nodüler değildir. Eğer involüsyon glandda yer yer ortaya çıkar, aralarda daha aktif tiroit folikülleri varsa, nodüler kolloidal guatr oluşur. Bazı durumlarda folikül epitel hücrelerinde nedeni henüz tam anlaşılmamış bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplaziler oluşabilir. Adenomatöz hiperplaziler ve nodüller meydana gelir. Bu durumda konnektif doku yapımında da artış görülür. Foliküllerin, köken aldığı epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevaplarında farklılıklar olabilir (19).

2.3. TİROİT NODÜLLERİNDE KLİNİK BULGULAR

Nodüler guatr veya tiroit nodülü olan bir hastaya rastlandığında, klinik olarak benign-malign ayrımı yapabilmek önemli bir sorundur. Tiroit hastasının muayenesi için dikkatli anamnez ve fizikî muayene gereklidir. Tiroidin boyutu, morfolojisi ve tiroit fonksiyonları ile hastanın şikayetleri arasında kesin bir bağlantı yoktur. Tiroit hastalığı bulunanların çoğunda şikâyet az veya hiç yoktur (20).

Bir erkekte saptanan tiroit nodülü kadınınkinden, genç bir hastada saptanan tiroit nodülü yaşlı bir hastadan daha fazla malignite riski taşır. Endemik guatr bazı coğrafi bölgelerde daha yaygındır ve nodüller bu bölgelerde daha benigndir. Tiroit palpe edilirken klinisyen sistematik olarak nodül sayısını, nodüllerin özelliklerini ve lenfadenopati olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün malign olma riski multinodüler olandan daha fazladır (20,21).

Anamnez ve fizik muayene sırasında nodülün benign-malign özellikleri üstünde durulmalı ve malignite açısından önemli olan hususlar dikkatle incelenmelidir.

Tablo 2.2: Tiroit nodüllerinde malignite açısından risk faktörleri (14,16,20)

ANAMNEZ	*Yaş (<20 yaş veya >60 yaş) *Birinci derece akrabalarda tiroit kanseri öyküsünün bulunması *Baş veya boyuna radyoterapi öyküsü *Kemik iliği transplantasyonu nedeniyle tüm vücut irradiyasyonu *Aile öyküsünde medüller tiroit neoplazmı olması *Ailede tiroit kanser sendromlarından bulunması (Cowden Sendromu, familyal polipozis, Corney complex, MEN2, Wermer Sendromu) *Çocuklukta veya adölosan çağda iyonizan radyasyon maruziyeti *Hızlı büyüyen nodüller *Önceden tiroit malignitesi nedeni ile tedavi almış bir kişide yeni gelişen bir nodül *Genç veya yaşlı bir kişide oluşan yeni bir nodül *Erkek cinsiyet
FİZİK MUAYENE	*Muayenede solid, sert ve fiske nodül saptanması *Nodül çapının 4 cm'den büyük saptanması *Tiroitte saptanan kitlenin veya nodülün çevre dokulara invaze olması *Bası semptomları; yutma zorluğu, ses kısıklığı, nefes darlığı, öksürük *Tek taraflı servikal lenfadenopati *Vokal kord paralizisi

2.4. LABORATUVAR BULGULARI

Nodüler guatrlı hastalarda tiroit fonksiyon testleri; ötiroit, hipotiroit ve hipertiroit olarak saptanabilir. Tiroit fonksiyon testleri östrojen tedavisi, hamilelik, radyoaktif iyot kontaminasyonu veya tiroksine bağlanan globülindeki bozukluklar gibi çeşitli nedenlerden etkilenir ve yanlış sonuçlar verebilir. Klinisyenler bu testlerin iyi ve kötü yanlarını bilmeli, test sonuçlarını değerlendirirken dikkatli davranmaları gerektiğinin bilincinde olmalıdırlar.

2.4.1. Tiroit Fonksiyon Testleri

İlk olarak, TSH ile Serbest T4 (sT4) seviyelerinin ölçülmesi önerilir; ancak T3 tirotoksikoz vakalarını kaçırmamak için Serbest T3 (sT3) seviyesi de kontrol edilmelidir. TSH düzeyi tiroit nodülü, tiroit malignitesi veya nodüler guatrlı olguların tümünde normal olarak saptanabilir (15,22).

2.4.2. Tiroit Otoantikorları

a. Anti tiroit peroksidaz antikoru (TPOAb): Tiroit peroksidaz (TPO), yeni sentezlenen tiroglobülinin, folikül hücrelerinde folikül lümenine transferine izin veren veziküllerin yapısında bulunur**.** Kronik otoimmün tiroiditi olan hastaların %90'dan fazlasında pozitif saptanır. Bu oran Hashimoto hastalığında %90-100, Graves hastalığında %65-80'dir. Yüksek titreler ile tiroit fonksiyonları arasında ilişki yoktur (23-25).

b. Anti-tsh reseptör antikorları (TRAb): Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırıldığı sırada daha sonra TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilmiş olan bu otoantikorlar önceden uzun etkili tiroit stimülatörü (LATS) olarak isimlendirilmekteydi. TRAb'ın iki alt tipi mevcuttur. Bunlardan tiroit stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroit stimulan immünoglobulin (TSI); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroit bloke edici antikor (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde yüksek seviyelerde saptanmıştır (23-25).

c. Anti tiroglobulin antikoru (TgAb): TgAb otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile karşılaştırıldığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanıdaki değeri kısıtlıdır

(23). TgAb, non-toksik nodüler guatrda %5-50, tiroit kanserinde ise %20 oranda pozitif saptanmıştır. TPOAb, nodüler guatrlı hastalarda %2-8, tiroit kanserinde ise %6-20 oranında pozitif bulunmuştur (24,25).

2.5. TİROİT BEZİ HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK TANI

2.5.1. Ultrasonografi (USG)

USG, sesin farklı dokularda farklı hızlarda yayılma yeteneğinin esas alınmasıyla geliştirilmiş, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanıldığı bir görüntüleme yöntemidir. Tiroit USG dinamik bir görüntüleme yöntemidir ve cihazın özelliklerine, bunu yapan kişinin deneyimine bağlı olarak en bilgilendirici radyolojik yöntemdir. (26).

USG tiroit nodüllerinin teşhisinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Gebeler ve çocuklarda zararsız olduğu için rahatlıkla kullanılabilir. Yüksek rezonanslı geliştirilmiş modelleri ile 1-3 mm çapında solid ve kistik lezyonlar dahi saptanabilir (27,28).

a. Tiroit nodülünün sonografik özellikleri:

1. Nodül boyutu: Malign nodül ile benign nodül ayrımında nodül boyutu faydasızdır. Bir tiroit nodülünde kanser riski nodül boyutundan bağımsızdır. Her nodül için üç boyutlu ölçüm yapılır ve değer milimetre cinsinden ifade edilir. (29).

2. Nodül iç yapısı: Nodüller solid, kistik ya da kısmen solid kısmen kistik komponentli olarak adlandırılır. Saf kistik nodüller çok nadir görülür, benzer şekilde birçok solid nodül kistik komponent içerir (29). Bir çalışmada kısmen kistik nodüllerin %5'inde malignite bildirilmiştir. Nodüller içerdiği kistik kısmın oranı ile kategorize edilirler; eğer nodül içindeki kistik kısım %10'dan az ise solid, %10-50 arasında ise solid komponent ağırlıklı, %50-90 arasında ise kistik komponent ağırlıklı, %90 üzeri ise kistik nodül olarak tanımlanır (30). Tiroit nodülleri arasında mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir. Bazı çalışmalarda %50'ye kadar varan oranlar rapor edilmiştir (31).

3. Ekojenite: Nodülün ekojenitesi tiroit dokusuna göre nodüldeki solid kısma bakılarak değerlendirilir. Nodülün eko sinyali çevre tiroit dokusu ile

karşılaştırıldığında daha yoğun ise hiperekoik, tiroit dokusundan daha az yoğun ise hipoekoik, tiroit dokusuyla benzer eko sinyali saptanmış ise izoekoik nodül adı verilir. Kistik nodüller anekoiktirler (29). Hipoekojenitenin saptanması malign nodüller için %92-94 spesifiteye sahiptir (30).

4. Kalsifikasyon: Kalsifikasyonlar benign ve malign nodüllerde görülebilir. Kalsifikasyonlar görünümlerine göre mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon (kaba) ya da periferik kalsifikasyon olarak adlandırılır (30). Kaba kalsifikasyon bulunan nodüllerde ultrason dalgaları, doku içerisinde ilerleyemez. Bu nedenle kalsifikasyonun distal kısmında ışınsal gölgelenmeler (akustik gölgelenme) oluşur. Kaba kalsifikasyonlar nodül etrafında yoğunlaşabilir ve yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon örneği gösterebilir. Mikrokalsifikasyonlar nodül içinde, noktasal tarzda (<2 mm), multipl ve parlak şekilde eko sinyali veren kalsifikasyonlardır. Akustik gölgelenmeye neden olmazlar. Patolojik açıdan mikrokalsifikasyonların kalsifiye olmuş psammom cisimciklerini gösterdiği düşünülür (29). Malignite açısından mikrokalsifikasyonlar %86-95 özgüllük, %42-94 pozitif prediktif değere sahiptir (30).

5. Halo: Nodülü saran hipoekoik veya sonolusent ince çizgilenmelere halo adı verilir. Halonun saptanması nodülün benign olduğunu düşündüren bir bulgudur; fakat ender olarak kapsüle tiroit malignitelerinde de halo görülebilir. Malignite saptanan nodüller ile ilişkililendirilmiş halo daha kalın olarak izlenir (29).

6. Ekstrakapsüler invazyon: Nodülün etraftaki dokulara sonografik olarak invazyon göstermesi malignite yönünden önemli bir bulgudur (29).

Tablo 2.3: Nodüllerin sonografik benign-malign olma özellikleri (20,32)

Benign	**Malign**
***İzoekojenite veya hiperekojenite varlığı *Makrokalsifikasyonlar *İnce, düzgün sınırlı halo *Düzenli kenar *İnvaziv büyümenin olmaması *Bölgesel lenfadenopati saptanmaması *Doppler USG'de düşük intranodüler kan akımı	*Hipoekojenite *Mikrokalsifikasyonlar *Kalın düzensiz halo veya halo bulunmaması *Düzensiz kenar *İnvaziv büyüme paterni *Bölgesel lenfadenopati varlığı *Doppler USG'de yüksek intranodüler kan akımı

2.5.2. Renkli Doppler USG

Doppler USG, ses dalgalarını kullanır; aradaki fark, eritrositin damardaki akışını, akış hızını ve damar direncini belirleyebilmesidir. Tiroit parankiminde saptanan vaskülarizasyon artışı, Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroditini akla getirirken, psödonodüllerin ayrımının yapılmasına da yardımcı olur. Nodüllerin vaskülarizasyon paterni de malign-benign ayrımında fikir verici olabilir. Vaskülarizasyon paterni Lagalle sınıflamasına göre 3 kısma ayrılmıştır.

Tip I akım: Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur.

Tip II akım: Vaskülarizasyon sadece periferiktir.

Tip III akım: Nodülde santral ve periferik vaskülarizasyon vardır. Malign nodüllerde genellikle tip III akım vardır. Otonom nodüllerde, papiller karsinomda ve foliküler karsinomda %90 tip III akım saptanabilir; ancak benign nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir (26).

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Her iki görüntüleme tekniği de intratiroidal yapıyı USG'den daha ayrıntılı görüntüleyemez. Tiroit hastalıkları arasında substernal guatrın tanısında ve değerlendirilmesinde en faydalı yöntemlerdir. Karşılaştırmalı çalışmalarda manyetik rezonans görüntüleme (MR)'nin, substernal guatrın anatomopografik değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografi (BT)'ye üstün olduğu saptanmıştır (20).

2.5.4. Tiroit Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, özel tarayıcılar tarafından radyoaktif maddelerden yayılan ışınların algılanması, çeşitli sistemlerden geçirilmesi ve ardından film veya kâğıda çizilen noktaların özel bir yazıcı ile bilgisayar ekranında görüntülenmesidir. Tiroit sintigrafisinde kullanılan maddeler Tc-99m, I-123 ve I131'dir. Kullanılacak maddenin seçimi hastaya ve endikasyona bağlı olarak değişkenlik gösterir. I-123, tiroit görüntülemesi için en ideal ajandır; ancak yarı ömrünün kısa olması ve depolama sorunu dezavantajlarındandır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilmektedir. Tiroit sintigrafisinde en sık kullanılan madde Tc-99m'dir. Tiroit sintigrafisi, özellikle hipertiroidi olgularında tiroidin hem işlevsel hem de morfolojik özelliklerini ortaya çıkarmak açısından vazgeçilmez bir tanı aracıdır.

Nodüler guatrlı bir hastada ölçülen TSH düzeyi düşük bulunursa tiroit sintigrafisi istenmesi gerekir (33-36).

Normal bir tiroit sintigrafisinde hastaya verilen izotop madde tiroit parankimi içerisinde global ve homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetriktir ve kelebek kanatları gibi görünür. İki lobun birleştiği kısım olan istmus genellikle görülmez. Ayrıca normal bir sintigrafide tutulumda yer yer bazı alanlarda heterojeniteler izlenebilir (33-36).

Nodüler guatrlı bir hastada sintigrafi ile saptanan görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmamışsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraftaki tiroit dokusu kadar tutmuşsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraftaki tiroit dokusundan daha fazla tutmuşsa) nodül şeklinde yorumlanabilir. Soğuk nodüllerde (hipoaktif) malignite insidansı %6-20 saptanmıştır. Ilık (normoaktif) nodüllerde malignite insidansı %2-8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %1-2 olarak gösterilmiştir. Nodülü tespit etmek için kullanılan izotoplardan I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır (33-36).

2.5.5. Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Bu yöntemde 20-27 G (genellikle 25 G), dış çapı 0.4-0.9 mm olan ince iğneler kullanılır. Bu yöntem tiroidin sitolojik incelenmesini sağlar. Anestezi şart değildir, 0.5-1 cm çapında nodüllerde kolayca uygulanabilir. Lokal anestezi gerektirmemesinin bir sonucu olarak; biyopsi alma süresi kısalır, cilde uygulanan lokal anesteziklerle oluşan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur ve anestezik madde verilmesi sonucu küçük nodüllerin kaybolması engellenmiş olur (37,38).

a. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin uygulanışı: TİİAB 2 şekilde uygulanabilir. 1-Palpasyon ile klinisyen tarafından uygulanan işlem. 2- USG eşliğinde klinisyen veya girişimsel radyolog tarafından uygulanan işlem. Hasta sırtüstü pozisyonda yatırılır, omzun altına bir yastık konur, baş ekstansiyon pozisyonuna getirilir, tiroit bezi ve nodül muayenesi yapılır. Klinisyen veya radyolog TİİAB için uygun pozisyonu ayarlar. Nodül non-dominant elin parmakları ile tutulur ve immobil hale getirilir. Nodül üzerindeki cilt dokusu alkol ile silinir. Hastaya ilk önce yutkunması ardından 10 sn kadar bir süre yutkunmaması ifade edilir. Klinisyen uygun kalınlıktaki ince iğne ile nodülün en belirgin kısmından nodüle girer.

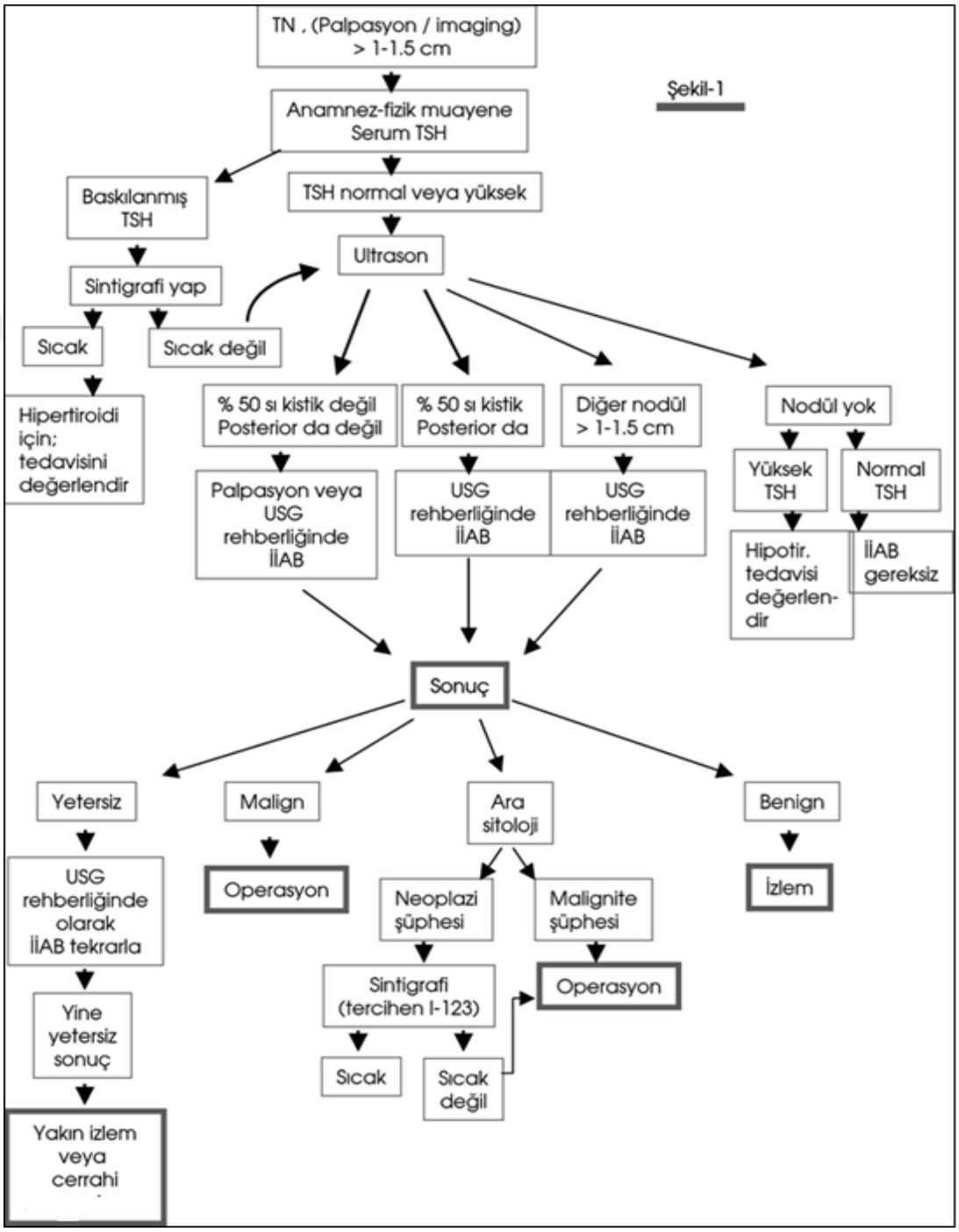
Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksende çeşitli yönlere hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınmış olur. Negatif basınç durdurularak iğne nodülden çıkarılır. Materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir ve tekrar iğneye takılır. İğne içerisindeki materyal lam üzerine püskürtülür. Diğer lam yardımıyla materyalin yayması yapılır. Materyal az miktarda ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemin ardından biyopsi yapılan yere 5 dakika basınç uygulanarak hemostaz sağlanır. Biyopsi materyalinde bazı durumlarda kitleye yakın yerlerde bulunan kan veya sıvı elemanları ile kontaminasyon olabilir. Bu durum teşhiste yanılgılara neden olabilir. Böyle durumlarda ikinci bir lam, püskürtülmüş materyalin yakınına yaklaştırılarak, hafifçe temas ettirilir. İkinci lam, birinci lamın uzun eksenine paralel olacak şekilde hareket ettirilerek kan ve sıvı materyal uzaklaştırılır. Materyalleme tamamlanarak kurumadan tespit solüsyonuna konur ya da soğuk fan ile kurutulup patoloji laboratuvarına gönderilir (22,38).

Tablo 2.4: Tiroit nodüllerinin tanısında kullanılan yöntemler (20,39)

Tanısal Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
USG	• Her yerde uygulanabilir olması • Pratik bir yöntem olması • Yüksek rezolüsyonun olması • Radyasyon olmaması • Dinamik görüntüleme yapılabilmesi • Kan akımının görüntülenebilmesi • Biyosi için rehberlik sunması • Volüm hesaplanabilmesi • Malignite tahmininde ipuçları vermesi	• Yapan kimseye göre farklı sonuç • Fonksiyonel bilgi vermemesi • Substernal guatrla ilgili bilgi vermemesi
TİİAB	• Tiroit nodüllerinde öncelikli tanı yöntemidir. • Malignite teşhisini tanımlamaya olanak sağlar. • Palpe edilemeyen, kistik, posterior yerleşimli nodüllere USG eşliğinde önerilir • Teşhis doğruluğu %90 üzerindedir.	• Minör lokal rahatsızlık hissi • Kistik lezyonlarda daha az güvenilir • Deneyimli patolog ve girişimsel radyolog gerekir.
SİNTİGRAFİ	• Fonksiyon hakkında bilgi vermesi • Destrüktif ve hipertiroit durumları ayırt edebilmesi • Tiroit uptake'inin saptanabilmesi • RAI tedavisine uygunluğu değerlendirmede faydalı • Ektopik ve substernal saptanan tiroit dokusunu gösterebilmesi	• Her yerde uygulanamaması • İyonizan radyasyon vermesi • Düşük rezolüsyonlu olması • Nodül ayrımında yetersizlik
BT	• İyi rezolüsyonlu olması • Komşu dokuların görüntülenebilmesi • Substernal guatrda ideallik sağlaması • Doğru volüm tahmini sağlaması	• İyonizan radyasyon vermesi • Fonksiyonel bilgi sağlamaması • Malignite tahmin gücünün düşük olması
MR	• İyonizan radyasyon vermemesi • Yüksek rezolüsyonlu olması • Komşu yapıları da iyi görüntülemesi • Substernal guatrda kullanılabilir olması • Volüm ölçümünde başarılı	• Her yerde bulunmaz. • İşlem süresi uzundur. • Vücudunda metal bulunanlarda uygulanamaz. • Fonksiyonel bilgi edinilmez. • Malignite tahmin gücü kötü

2.6. TİROİT NODÜLÜ SAPTANAN HASTALARA YAKLAŞIM

Nodüler tiroit hastalığı bulunanlarda klinik, laboratuvar değerlendirme ve tanı yaklaşımı şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1: Tiroit nodüllü hastalara yaklaşım algortiması (40)

Tiroit nodülü bulunan hastada önce serum TSH düzeyleri bakılmalıdır. TSH düşük saptanırsa gereksiz TİİAB'den kaçınmak için sintigrafi ile sıcak-soğuk nodül ayrımı yapılmalıdır. Serum TSH düzeyleri normal ya da yüksek saptanmışsa, USG yapılarak tiroit nodülünün ya da bez içerisinde başka nodüllerin var olup olmadığı saptanmalıdır. Bir ya da daha fazla nodül varlığında; TİİAB inceleme 1-1,5 cm üzeri nodüllerden ya da USG'de şüpheli bulgular saptanan nodüller arasından seçilmelidir. Sitoloji sonucu benign olarak raporlanmışsa 6-12. aylarda fizik muayene ve/veya USG ile izlem yapılmalıdır. Nodülde büyüme saptanırsa tekrar TİİAB ile nodülün benign olduğu doğrulanmalıdır. 1 cm altındaki nodüllerde risk faktörü var ise ve laboratuvar bulguları da malignite bakımından kuşkuluysa TİİAB önerilir.

TİİAB sonrasında sitolojik değerlendirme neticesinde folliküler neoplazmı olan bir hastadan sintigrafi istenir. Sintigrafi sonucu sıcak nodül saptanmışsa hastada ilerleyen zamanlarda hipertirodizm gelişme riski açısından basit tıbbi gözlem yeterlidir. Sintigrafide soğuk nodül saptanmışsa ve malignite açısından riski yüksek (>2 cm çap, sert nodül, genç hasta) ise hasta direkt cerrahi tedavi için yönlendirilmelidir. Soğuk nodül saptanmışsa ve malignite riski düşük (<1 cm çap, yumuşak nodül, yaşlı hasta) ise takip edilmelidir, nodülde şayet büyüme görülürse TİİAB ya da cerrahi eksizyon uygulanmalıdır.

Saf tiroit kistleri neredeyse her zaman benign olmasına karşın, oldukça ender görülürler. Sıkça rastlanan ise kompleks kistlerdir (hem kistik, hem de solid kısımlar içeren nodül). Kompleks kistlerde kist duvarında malignite saptanabilir, bu tip nodüllerde USG eşliğinde duvardan TİİAB yapılması gerekir.

Karotis USG, BT ya da MR görüntülemelerinde tesadüfen tespit edilen 1-1,5 cm'lik nodüller "insidentaloma" olarak tanımlanır. Bu nodüllerden USG eşliğinde TİİAB önerilmektedir.

Önerilen bu protokoller sayesinde benign tiroit nodülleri için yapılan cerrahi girişimlerde önemli oranda azalma ve maliyet fayda açısından önemli miktarda artış sağlanacaktır (14,40,41).

Benign tiroit nodüllerinde operasyon için endikasyonlar şunlardır: 4 cm üzeri kistler, 3 cm üzeri nodüller, substernal guatr ve substernal guatrda nodül bulunması, tekrarlayan hemorajik kistlerin varlığı, non-toksik sıcak nodüller arasında çapı 2,5 cm üzeri olanlar, Graves hastalığı ile birlikte bulunan nodüller (15).

2.7. HEMOGRAM PARAMETRELERİ

2.7.1. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

RDW, kan dolaşımındaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliği ifade eden bir ölçümdür. RDW, eritrosit boyut dağılım eğrilerinden türetilir ve tam kan sayımında rutin olarak raporlanır. Eritrositlerin boyutlarındaki heterojenliğin (anizositozun) nesnel bir ölçümüdür (7).

Artmış RDW, eritrosit hacminde daha fazla değişkenlik anlamına gelir. RDW değeri, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır. RDW değerinin referans aralığı %11-%14,5'dir (42). RDW, inefektif eritropoez (demir eksikliği, kronik hastalık anemileri, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, hemoglobinopatiler), eritrosit yıkımında artış meydana gelen durumlar (örn; hemoliz) ya da kan transfüzyonu sonrasında artış gösterir. Ayrıca RDW'yi yükselten durumlar arasında okkült kolon kanseri, karaciğer hastalığı, inme, gebelik ve pulmoner hipertansiyon sayılabilir (8).

Kalp yetmezliği hastalarında da RDW'nin prognostik değer taşıdığı saptanmıştır (8). Yüksek RDW değerleri akut ve kronik kalp yetmezliğinde anemiden bağımsız olarak morbidite ve mortalitenin önemli ve bağımsız göstergelerinden biri olarak 'Avrupa Kalp Cemiyeti' tarafından 2012 yılında yayınlanmış kalp yetmezliği kılavuzunda yer almıştır (9).

Kardiyovasküler ölüm riskinde artışa ek olarak yükselmiş RDW düzeylerinin herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de artırdığı belirtilmiştir. Kansere bağlı ya da kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümlerde RDW yüksek bulunmuştur (10).

RDW seviyeleri ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren fizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Enflamasyon ve oksidatif streslerin eritrosit homeostazisini bozarak RDW seviyelerinin artışına neden olduğu düşünülmektedir (11). Enflamasyon yalnızca demir metabolizmasını etkileyerek RDW'de artışa sebep olmaz, beraberinde eritrositlerin ömrünü ve eritropoetine yanıtını da azaltarak RDW seviyelerinde artışa neden olabilir (12).

2.7.2. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombosit büyüklüğünü ifade eden bir parametre olan ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonunu ve aktivasyonunu dolaylı olarak gösteren bir belirteçtir (43). MPV değerlerinin referans aralığı antikoagülan madde olarak sodyum sitrat kullanılırsa 4,5- 8,5 fL (fentolitre); EDTA kullanılırsa 7-13 fL olarak ölçülmektedir (44).

Kan dolaşımındaki trombositler yoğunluk, büyüklük, metabolik fonksiyonlar ve yaş açısından yaygın çeşitlilik gösterirler (45). Trombositlerin hacmi ne kadar büyük ise hemostatik olarak o kadar aktiftirler (46) Trombosit büyüklüğü; aktifliği gösteren bir belirteç olması nedeni ile trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının göstergelerinden biridir (47). MPV'nin trombosit aktivasyon ve agregasyon göstergeleri olarak bilinen platelet faktör-4, β-tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada saptanmıştır (48).

Trombositlerin boyutu ve şekli, trombositleri etkileyen hastalıkların tanısında yol göstericidir. Normal şartlarda trombosit boyutu ve sayısı arasında ters ilişki vardır. Trombositlerin sayısı azaldığında trombopoetin etkisiyle megakaryositlerde stimulasyon meydana gelir ve stimüle olan megakaryositler de daha büyük plateletler sentez ederler (49). Bu sebeple trombositopenik hastalarda, heterozigot talasemilerde, kronik myeloid lösemide MPV düzeyi yüksek saptanır (50).

Literatürde MPV düzeylerinin inme, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, pankreatit, diyabet, maligniteler, sepsis, hipertansif kriz, ülseratif kolit, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi birçok hastalıkla ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (51). Miyokard infarktüsü, inme ve geçici iskemik ataklarda MPV düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (52). Ortalama trombosit hacmindeki artış; enflamasyonda trombositlerin azalması ve genç büyük trombositlerin üretilmesine bağlanmıştır.

2.7.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) enflamasyonun birer göstergesidirler. NLO, akut inflamasyonu ifade eden nötrofil yüksekliği ile fizyolojik stresi yansıtan lenfositteki düşüşün olumsuz etkilerini birlikte gösteren bir parametre olarak sayılmaktadır (53).

NLO enflamasyonun ciddiyetini yansıtan nötrofil ile fizyolojik streslere bağlı

olarak düzeyi değişen lenfositlerin oranlanması ile elde edilen bir belirteçtir. Bu konuda net fikir birliği olmasa da NLO değeri için referans değeri 1,5-2 aralığı olarak düşünülmektedir (54,55).

Yapılan çalışmalarda; hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, akut miyokard enfarktüsü, kalp kapak hastalıkları, tiroit fonksiyon bozukukları, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kanserler, lokal veya sistemik enfeksiyonlar, 3 ay öncesine kadar geçirilmiş enfeksiyonlarda enflamatuar bir gösterge olarak NLO'nun yükseldiği belirtilmiştir (56). Yapılan araştırmalarda NLO'nun sistemik enflamasyonda düzeyleri yükselen tümör nekrotizan-alfa ile interlökin-6 gibi proenflamatuar sitokinlerle ilişkili olduğu iddia edilmiştir (57).

NLO değerleri karaciğer nakli yapılmış malignite hastalarında araştırılmıştır. Yaşam süresiyle orantılı ve malignitelere özgül olduğu bulunmuştur (58). NLO yüksekliği ile kanserin kötü prognozla ilerlemesi arasındaki ilişkiye ait mekanizmanın nedeni bilinmemektedir. Tümörler hücrelerinden salgılanan myeloid büyüme faktörlerinin (örneğin; granülosit koloni stimülan faktör, interlökin-1 ve 6, tümör nekrotizan faktör-alfa) beyaz küre ve nötrofil yüksekliğine neden olduğu bildirilmiştir (59).

2.7.4. Platelet/Lenfosit Oranı (PLO)

Platelet lenfosit oranı (PLO) enflamatuar göstergelerden biridir (60). Bazı çalışmalarda PLO'nun kardiyovasküler olaylarla ilişkisi saptanmıştır (61). Azab ve ark.'nın ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü olan 619 hastada yaptıkları araştırmada PLO değerinin yüksek olmasının mortalitede artışla ilişkili olduğu ve PLO >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi daha fazla azalttığı gösterilmiştir (62). PLO, enflamasyonun hassas bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Trombosit/lenfosit oranındaki yükseklik, kanser hücrelerinin neden olduğu enflamatuar bir mekanizmanın sonucu olabilir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL VE METOD

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM polikliniklerine 01.01.2011-01.01.2019 tarihleri arasında başvuran benign tiroit nodülü saptanan 156 hasta ve tiroit nodülü saptanmayan 24 sağlıklı olgu alınıp dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, bilinen hastalıkları tarandı. Çalışmada ele alınan hastalardan nodül saptanan hastaların tiroit İİAB sonuçları değerlendirildi ve her hastanın nodül çapları kaydedildi. Nodül saptanmayan hastalar için tiroit ultrason görüntüleme tarihinden, nodül saptanan hastalar için İİAB yapılış tarihinden maksimum 2 ay önce veya sonra test edilmiş RDW değerleri çalışmaya alındı.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, tiroit USG'de nodül saptanan ve İİAB sonucu benign olarak raporlanan hastalar ile tiroit USG'de nodül saptanmayan sağlıklı olgular kontrol grubu olarak dahil edildi.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmaya gebeler, akut ve/veya kronik enfeksiyon bulgusu saptanan hastalar (yüksek c reaktif protein düzeyleri, lökosit yüksekliği bulunanlar), otoimmün veya romotalojik hastalığı bulunanlar, malignite tanısı bulunan hastalar, diyabetes mellitus hastaları, koroner arter hastalığı olanlar, klinik ve subklinik hipo/hipertiroidi hastaları ve tirodit (Anti-Tpo veya Anti-Tg pozitif saptanan veya ultrason görüntülemesinde tiroidit saptanan) düşündürecek laboratuvar/görüntüleme bulgusu olan hastalar, böbrek yetmezliği hastaları, hematolojik hastalığı bulunanlar (anemi, trombositopeni, hematolojik maligniteler vs.) dahil edilmedi.

3.1.3. Kullanılan Cihazlar ve Örneklerin Alınışı

USG eşliğinde İİAB yapılırken Diff-Quik boyası ile biyopsi yeterlilik kontrolü yapıldı. Yeterlilik verildi. Yayma preparatları hazırlandı. Preparatlar havada kurutularak Diff-Quik ile; alkolde fikse edilerek PAP EA50 ile boyandı.

Çalışmada TSH VE Serbest T4 Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay yöntemi ile ABBOT marka Architect İ200 SR model cihaz kullanılarak ölçülmüştür. Hemogram parametrelerinin ölçümü empedans ve optik saçılma yöntemleriyle MİNDRAY marka BC 6800 model hemogram cihazında yapılmıştır. Tiroit ultrasonografi görüntülemesinde TOSHİBA marka APLİO 400 model ultrason cihazı kullanılmıştır.

3.2. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin ilişkilerinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon ile incelenmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım gösteren iki grubun karşılaştırmasında Student T Testi, normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi. Tablolarda normal dağılım gösteren verilerde Ort±Ss, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Median (Min-Max) değerleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma 01.01.2011-01.01.2019 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM polikliniklerine başvuran; tiroit nodülü bulunan, İİAB sitolojisi benign olarak raporlanan 156 olgu ve kontrol grubu olarak USG görüntülemesinde tiroit nodülü bulunmayan 24 olgu ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya yaşları 18 ile 88 arasında değişen, 33'ü (%18,3) erkek ve 147'si (%81,7) kadın olmak üzere toplam 180 hasta dahil edildi. Tiroit nodülü saptanan hastalar nodül çaplarına göre 10-19 mm, 20-29 mm, 30-39 mm ve 40 mm üzeri olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. Hastaların yaş, çap, RDW, TSH, ST4, NLO, PLO ve MPV'nin ortalama± standart sapma ve Median (Min-Max) değerleri tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1: Tüm gruplarda ölçüm ortalamaları

	N	**Ort±Ss**	**Median (Min-Max)**
Çap (mm)	156	22,58±10,74	20,00 (10-63)
Yaş (yıl)	180	49,29±11,66	50,00 (18-88)
RDW (%)	180	13,93±1,18	13,70 (11,9-17,2)
NLO	180	1,84±0,67	1,71 (0,69-3,81)
PLO	180	118,86±34,75	111,95 (56,73-285,12)
MPV (fL)	180	9,29±1,47	9,30 (6,24-12,80)
TSH (mIU/L)	180	1,49±1,02	1,22 (0,22-4,41)
ST4 (ng/dL)	180	1,02± 0,18	1,02 (0,6-2,66)

Çap değeri 10 ile 63 mm arasında değişmekte olup ortalama 22,58±10,74 mm, yaş değeri 18 ile 88 arasında değişmekte olup ortalama 49,29±11,66, RDW değeri %11,9 ile %17,2 arasında değişmekte olup ortalama 13,93±1,18, TSH değeri 0,22 mIU/L ile 4,41 mIU/L arasında değişmekte olup ortalama 1,49±1,02 mIU/L bulundu. ST4 değeri 0,6 ng/dL ile 2,66 ng/dL arasında değişmekte olup ortalama 1,02±0,18 ng/dL, NLO değeri 0,69 ile 3,81 arasında değişmekte olup ortalama

1,84±0,67, PLO değeri 56,73 ile 285,12 arasında değişmekte olup ortalama 118,86±34,75, MPV değeri 6,24 fL ile 12,80 fL arasında değişmekte olup ortalama 9,29±1,47 fL bulundu.

Benign tiroit nodülü saptanan 156 hasta ile nodül saptanmayan (kontrol grubu) 24 hastanın yaş, TSH, ST4, NLO, PLO, MPV ve RDW değerlerinin istatistiksel olarak analizi Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2: Nodül saptanan ve saptanmayan hastalar arası analizler

	Nodül saptanan hastalar (n=156)	**Nodül saptanmayan hastalar (n=24)**	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	**p**
Yaş (Yıl)	49,92±11,169	45,17±10,83	**[1]0,056**
RDW (%)	13,70 (12,00-17,20)	13,30 (11,90-16,60)	**[2]0,036***
NLO	1,72 (0,69-3,81)	1,67 (0,75-2,46)	**[2]0,445**
PLO	111,49 (56,73-285,12)	119,57 (69,36-183,5)	**[2]0,444**
MPV (fL)	9,26±1,50	9,44±1,28	**[1]0,539**
TSH (mIU/L)	1,08 (0,22-4,41)	2,02 (0,37-3,89)	**[2]0,001***
ST4 (ng/dL)	1,03 (0,60-1,52)	0,96 (0,84-2,66)	**[2]0,046***

*[1]Student t test [2]Mann Whitney U testi *p<0.05*

Gruplara göre yaş, NLO, PLO, MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Nodül saptanan grubun TSH değerinin, nodül saptanmayan grubun TSH değerinden düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01).

Nodül saptanan grubun Serbest T4 değerinin, nodül saptanmayan grubun ST4 değerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,046; p<0,05).

Nodül saptanan grubun RDW değerinin, nodül saptanmayan grubun RDW değerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,036; p<0,05).

Tablo 4.3: Nodül çaplarının nümerik değerlerine göre korelasyon analizleri

		RDW (%)	TSH (mIU/L)	ST4 (ng/dL)	NLO	PLO	MPV (fL)
Çap (mm)	R	-0,78[1]	-0,270[1]	0,126[2]	0,093[1]	-0,121[1]	-0,066[2]
	P	0,297	**0,001***	**0,093**	**0,216**	**0,107**	**0,381**

*[1]Spearman korelasyon analizi [2]Pearson korelasyon analizi *p<0,05*

Nodül saptanan hastalarda çap değeri ile RDW, ST4, NLO, PLO ve MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. (p>0,05).

Çap değeri ile TSH düzeyi arasında negatif yönlü ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,270, p<0,05).

Tablo 4.4: 10-19 mm ve 20-29 mm nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler

	10-19 mm nodül çaplı hastalar (n=71)	20-29 mm nodül çaplı hastalar (n=46)	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	p
RDW (%)	14,00 (12,10-17,20)	13,70 (12,00-16,90)	**[1]0,635**
NLO	1,72 (0,69-3,81)	1,57 (0,84-3,29)	**[1]0,183**
PLO	113,39 (56,73-285,12)	110,96 (59,12-185,23)	**[1]0,332**
MPV (fL)	9,30±1,56	9,34±1,50	**[2]0,890**
TSH (mIU/L)	1,31 (0,30-3,85)	0,99 (0,22-4,27)	**[1]0,725**
ST4 (ng/dL)	1,01±0,15	1,02±0,14	**[2]0,832**

[1]Mann Whitney U testi [2]Student t testi

10-19 mm ve 20-29 mm nodül çaplı gruplarda gruplar arası TSH, Serbest T4, NLO, PLO, MPV VE RDW değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.5: 10-19 mm ve 30-39 mm nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler

	10-19 mm nodül çaplı hastalar (n=71)	**30-39 mm nodül çaplı hastalar (n=27)**	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	**p**
RDW (%)	14,00 (12,10-17,20)	13,60 (12,80-16,40)	**[1]0,858**
NLO	1,72 (0,69-3,81)	1,91 (1,07-3,58)	**[1]0,261**
PLO	113,39 (56,73-285,12)	105,10 (71,37-201,0)	**[1]0,101**
MPV (fL)	9,30±1,56	9,10±1,39	**[2]0,534**
TSH (mIU/L)	1,31 (0,30-3,85)	0,92 (0,37-4,41)	**[1]0,106**
ST4 (ng/dL)	1,01±0,15	1,02±0,12	**[2]0,779**

[1]Mann Whitney U testi *[2]Student t testi*

10-19 mm ve 30-39 mm nodül çaplı gruplarda gruplar arası TSH, Serbest T4, NLO, PLO, MPV VE RDW değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.6: 10-19 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler

	10-19 mm nodül çaplı hastalar (n=71)	**40 mm üzeri nodül çaplı hastalar (n=12)**	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	**p**
RDW (%)	14,03±1,14	13,82±1,26	**[2]0,593**
NLO	1,72 (0,69-3,81)	2,09 (1,04-3,54)	**[1]0,131**
PLO	113,39 (56,73-285,12)	107,44 (74,53-207,26)	**[1]0,560**
MPV (fL)	9,30±1,56	9,08±1,48	**[2]0,642**
TSH (mIU/L)	1,31 (0,30-3,85)	0,81 (0,44-2,60)	**[1]0,087**
ST4 (ng/dL)	1,01±0,15	1,06±0,10	**[2]0,244**

[1]Mann Whitney U testi *[2]Student t testi*

10-19 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplarda gruplar arası TSH, Serbest T4, NLO, PLO, MPV VE RDW değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.7: 20-29 mm ve 30-39 mm nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler

	20-29 mm nodül çaplı hastalar (n=46)	**30-39 mm nodül çaplı hastalar (n=27)**	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	**p**
RDW (%)	13,70 (12,00-16,90)	13,60 (12,80-16,40)	**[1]0,664**
NLO	1,57 (0,84-3,29)	1,91 (1,07-3,58)	**[1]0,028***
PLO	110,96 (59,12-185,23)	105,10 (71,37-201,0)	**[1]0,367**
MPV (fL)	9,34±1,50	9,10±1,39	**[2]0,486**
TSH (mIU/L)	0,99 (0,22-4,27)	0,92 (0,37-4,41)	**[1]0,367**
ST4 (ng/dL)	1,02±0,14	1,02±0,12	**[2]0,934**

*[1]Mann Whitney U testi [2]Student t testi *p<0,05*

20-29 mm ve 30-39 mm nodül çaplı gruplarda gruplar arası TSH, Serbest T4, PLO, MPV VE RDW değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

NLO değerleri gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (p=0,028; p<0,05).

Tablo 4.8: 20-29 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler

	20-29 mm nodül çaplı hastalar (n=46)	**40 mm üzeri nodül çaplı hastalar (n=12)**	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	**p**
RDW (%)	13,70 (12,00-16,90)	13,75 (12,00-15,50)	**[1]0,708**
NLO	1,57 (0,84-3,29)	2,09 (1,04-3,54)	**[1]0,022***
PLO	110,96 (59,12-185,23)	107,44 (74,53-207,26)	**[1]0,759**
MPV (fL)	9,34±1,50	9,08±1,48	**[2]0,595**
TSH (mIU/L)	0,99 (0,22-4,27)	0,81 (0,44-2,60)	**[1]0,328**
ST4 (ng/dL)	1,02±0,14	1,06±0,10	**[2]0,325**

*[1]Mann Whitney U testi [2]Student t testi *p<0,05*

20-29 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplarda gruplar arası TSH, Serbest T4, PLO, MPV VE RDW değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

NLO değerleri gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı (p=0,022; p<0,05).

Tablo 4.9: 30-39 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplar arası değerlendirmeler

	30-39 mm nodül çaplı hastalar (n=27)	**40 mm üzeri nodül çaplı hastalar (n=12)**	
	Median (Min-Max) / Ort±Ss	Median (Min-Max) / Ort±Ss	**p**
RDW (%)	13,60 (12,80-16,40)	13,75 (12,00-15,50)	**[1]0,419**
NLO	1,91 (1,07-3,58)	2,09 (1,04-3,54)	**[1]0,505**
PLO	105,10 (71,37-201,0)	107,44 (74,53-207,26)	**[1]0,692**
MPV (fL)	9,10±1,39	9,08±1,48	**[2]0,974**
TSH (mIU/L)	0,92 (0,37-4,41)	0,81 (0,44-2,60)	**[1]0,648**
ST4 (ng/dL)	1,02±0,12	1,06±0,10	**[2]0,381**

[1]Mann Whitney U testi *[2]Student t testi*

30-39 mm ve 40 mm üzeri nodül çaplı gruplarda gruplar arası TSH, Serbest T4, NLO, PLO, MPV VE RDW değerlerinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Endokrinolojide önemli bir yer tutan tiroit bezi hastalıkları, dünyada yaygın görülen hastalıklar arasında olup özellikle nodüllerine çok sık rastlanmaktadır (63). Tiroit bezi hastalıkları ülkemiz nüfusunun yaklaşık %4,3'ünü etkilemektedir. Spontan nodüller yaşamın ilk yıllarında yılda %0,08 görülürken bu oran daha sonraki yıllarda özellikle 80'li yaşlarda artar. Kadınlarda 4 kat fazla olduğu; yaşlılarda, iyonize radyasyon alanlarda ve iyot eksikliği yönünden endemik bölgelerde yaşayanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (64,65).

Çoğu benign özellik göstermesine rağmen, tiroit bezi karsinomları endokrin sistem maligniteleri içinde en yaygın olanıdır (66,67). Benign-malign ayrımı tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde temel sorundur. Tiroit nodüllerinde malignite oranı yaklaşık %5'tir (68).

RDW, genellikle anemi tanısında kullanılan anizositoz göstergelerinden biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (69). Aynı zamanda RDW düzeylerininin enflamatuar bağırsak hastalığı, Behçet hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus ertitematozus ve sistemik vaskülitlerde yükseldiği saptanmıştır (70-75).

Sevinç B ve arkadaşlarının 2016 yılında, Kuzu F. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmalarda benign tiroit nodülü saptanan olgularla tiroit malignitesi saptanan olguların RDW düzeylerinin karşılaştırılmış, RDW düzeyi tiroit malignitesi saptanmış hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (76,77).

Literatür taraması yapıldığında benign tiroit nodülü saptanan hastalar ile tiroit nodülü saptanmayan hastalar arasında böyle bir çalışmanın daha önce yapılmadığı görülmektedir. Bu nedenle çalışma özgün oluşu ve literatüre katkı sunması bakımından önemlidir.

Çalışmamızda tiroit nodülü saptanan grup ile nodül saptanmayan grup arasında RDW düzeyleri karşılaştırıldığında nodül saptanan grubun RDW düzeyi istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Son çalışmalarda RDW'nin enflamatuar patolojilerde yüksek saptanması, nodül bulunan grubun RDW düzeyinin anlamlı yüksek oluşu; tiroit nodül oluşumunda enflamasyonun rol oynadığını düşündürmektedir.

Nodül çapının sayısal değerleri ile RDW değerleri arasında yapılan analizde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Nodül çapının USG ile ölçülmüş olması ve USG'nin ölçümleri yapan kişi, kullanılan cihaz gibi pek çok parametreyle farklı sonuçlar verebilen bir yöntem olması anlamlı bir farklılık saptanmamasının sebebi olarak düşünülmektedir.

Nodül saptanan hastalar 4 farklı gruba (10-19 mm, 20-29 mm, 30-39 mm ve 40 mm üzeri) ayrılmış olup gruplar arası RDW düzeyleri arasında istatiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,297$; $p>0.05$). Bu sonuçlar ile nodül çapları ile RDW düzeyleri arasında net bir ilişki kurulamayacağı öngörülmektedir.

Günümüzde NLO hem akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (53). Tiroit hastalıkları ile NLO arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Koçer D. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multinodüler guatr saptanan hastalarla papiller tiroit karsinomlu hastaların NLO değerleri karşılaştırılmış, papiller tiroit karsinomlu hastaların NLO değerlerinin multinodüler guatr saptanan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (78). Zeren S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tiroit hastalıkları malign ve benign olarak iki gruba ayrılmış, malign tiroit hastalığı bulunan grubun NLO değeri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (79). Başka bir çalışmada tiroit nodülü saptanan ve saptanmayan hastalar histopatolojik sonuçlarına bakılmadan iki gruba ayrılmış, NLO düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (80).

Literatür taraması yapıldığında benign tiroit nodülü saptanan hastalar ile tiroit nodülü saptanmayan hastalar arasında NLO düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın daha önce yapılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda benign tiroit nodülü olan hastalar ile nodül saptanmayan hastalar arasında NLO düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,445$; $p>0,05$)

Benign/Malign ayrımı yapılmadan nodül çapları ile NLO arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlı yapılan bir çalışmada nodül çapları $\leq$10 mm ve >10 mm olmak üzere iki grupta incelenmiş, NLR değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (80). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde nodül çapları ile NLO değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görülmemiştir ($p=0,216$;

p>0,05)

PLO ile tiroit hastalıkları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Arı A. ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu, tiroidit ve papiller tiroit karsinomu tanılı hastalar 3 gruba ayrılmış, tiroit karsinomlu ve tiroiditli hastaların PLO değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandığı belirtilmiştir (82). Çalışmamızda tiroit nodülü saptanan hastalar ile nodül saptanmayan hastaların PLO değerleri arasında anlamlı farklı saptanmamıştır (p=0,444; p>0,05)

Literatürde MPV düzeyi ile tiroit hastalıkları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yücel E. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada olgular papiller tiroit karsinom, multinodüler guatr ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılıp MPV düzeyleri karşılaştırılmış, papiller tiroit karsinomlu hastaların MPV değerleri benign nodüler guatrlı hastalardan anlamlı derecede yüksek saptanmışken; kontrol grubu ile benign multinodüler guatr saptanan hastaların MPV düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı belirtilmiştir (81). Başka bir çalışmada hastalar nodül saptanan ve saptanmayan grup olarak ikiye ayrılmış, MPV değerleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (80).

Benign tiroit nodülü saptanan hastalar ile nodül saptanmayan hastalar arasında MPV düzeylerinin incelendiği bir çalışma literatür taramasında görülmemektedir. Çalışmamızda tiroit nodülü saptanan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında MPV düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı görülmektedir (p=0,539; p>0,05)

TSH düzeyi ile tiroit nodülleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı iki farklı çalışmada benign ve malign tiroit nodülleri arasında TSH ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (77,84). Tiroit nodülü saptanan ve saptanmayan iki grubun ele alındığı başka bir çalışmada da TSH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (80). Aynı çalışmada nodül çapları 10 mm altı ve 10 mm üzeri olarak iki gruba ayrılmış; TSH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir.

2017 yılında Uysal E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multinodüler guatr, papiller tiroit karsinomu ve sağlıklı kontrol grubu olarak olgular üçe ayrılmış; olgular arasında TSH düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (83).

Çalışmamızda tiroit nodülü saptanan olguların TSH düzeyleri nodül saptanmayan olgulardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$; $p<0,05$).

Literatür taraması yapıldığında non fonksiyone benign tiroit nodülleri ile kontrol gruplarının karşılaştırıldığı geniş çaplı araştırımaların yer almadığı görülmektedir. Çalışmamızda anlamlı derecede TSH düşüklüğünün nodül otonomi kazanmadan önce düşük düzeyde tiroit hormonu salınımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

ST4 düzeyleri ile ilgili yapılan literatür taramasında malign ve benign tiroit nodülleri arasında ST4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (77). Yücel E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar tiroit nodülü saptanan ve saptanmayan iki grup olarak ele alındığında ST4 değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı görülmektedir (80). Aynı çalışmada çapı 10 mm üzeri ve altı hastaların ST4 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadığı görülmektedir. Bu çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile benign tiroit nodülü bulunan hastalar arasında ST4 arasındaki ilişki incelenmemiştir.

Çalışmamızda benign tiroit nodülü saptanan grubun ST4 değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,046$; $p<0,05$). Nodül çapı ile ST4 değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,093$; $p>0,05$). Çalışmamız anlamlı derecede ST4 yüksekliğinin nodül otonomi kazanmadan önce düşük düzeyde tiroit hormonu salınımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Patogenezinde enflamasyonun yer aldığı romatolojik hastalıkların bazılarında tiroit nodül sıklığının araştırıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Quintanilla-Flores D. ve arkadaşlarının 2013 yılında yapılan bir çalışmada sistemik lupus eritematozus (SLE) tanılı hastalarda nodül sıklığının, normal popülasyona göre daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (85). Yun J. S. ve arkadaşlarının 2017 yılında SLE tanılı hastalar ile normal popülasyon arasında tiroit malignite sıklığını incelendiği bir çalışmada SLE tanılı hastalarda tiroit malignite oranının daha yüksek oranda saptandığı belirtilmiştir (86).

Romatoid artrit tanılı hastalarda tiroit nodülü ve tiroit malignitesi sıklığının araştırıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. 2018 yılında Meksika'da Figueroa-Sánchez M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada romatoid artrit tanılı hastalar ile sağlıklı popülasyon karşılaştırılmış, tiroit nodül sıklığı açısından farklılık

saptanmadığı belirtilmiştir (87). 2011 yılında Chen Y. J. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise romatoid artrit tanılı hastalarda tiroid malignitesi sıklığı normal popülasyondan yüksek saptanmıştır (88). Çalışmamızda bir enflamasyon belirteci olarak benign tiroit nodülü saptanan hastaların RDW seviyeleri normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur.

Enflamasyonun patogenezde önemli rol aldığı romatolojik hastalıklarda nodül ve tiroid malignitesi sıklığının yüksek oluşu, RDW'nin enflamatuar bir belirteç olması; benign tiroit nodüllerinin oluşumunda enflamasyonun rol oynayabileceğini ve enflamatuar süreçlerin hakim olduğu hastalıklarda tiroit nodülü taraması yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda benign tiroit nodülü saptanan hastalar ile nodül saptanmayan hastalar arasında istatiksel olarak RDW, TSH, ST4 değerlerinde anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,036$, $p<0,01$, $p=0,046$; $p<0,05$).

Nodül çapları ile RDW, TSH, ST4, NLO, PLO, MPV arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Enflamasyon göstergeleri olarak kullanılan RDW, PLO, NLO VE MPV düzeyleri arasında yalnızca RDW düzeyi nodül saptanan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut faz reaktanı olarak düşünüldüğünde neden yalnızca nodül varlığı ile RDW arasında pozitif korelasyon olduğu, diğer parametreler ile korelasyon bulunmadığı açıklanmaya muhtaç bir bulgudur. RDW ve diğer akut faz reaktanları ile tiroit dokusunun ilişkisini ayrıntılı araştırıcak yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
2. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955;15:1270-80.
3. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S., İç Hastalıkları. A. N, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010. 2167-224 p
4. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf,
5. García-Jiménez C, Santisteban P. TSH signalling and cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Jul;51(5):654-71.
6. S. Ö, H. A. Boyun bölgesinde ultrasonografi Baş ve boyun radyolojisi 1 Baskı
7. Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. Arch Intern Med 1984;144:474-6
8. Morris M, Davey FR. Basic examination of blood. In: Henry JB, editor. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;2001.
9. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Data From the CHARM Program and the Duke Databank.J Am Coll Cardiol 2007; 50: 40-7. 115.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Authors/Task Force Members, McMurray JJ, Adamapoulos S, Anker SD, et al. Eur Heart J 2012; 33: 1787-847.
11. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. Am J Med 2009; 122:550-558
12. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-1023.
13. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. J Appl Physiol. 1959;14:943-6.
14 Provatopoulou, X., Georgiadou, D., Sergentanis, T. N., Kalogera, E., Spyridakis, J., Gounaris, A., & Zografos, G. N. (2014). Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. *Inflammation Research*, *63*(8), 667-674.
15. Özata M. İç: Özata M, editör. Tiroid hastalıklarına güncel yaklaşım. İstanbul: Epsilon Yayıncılık;2005, s.81-135.

16. Erdoğan G. Nodüler guatr ve tiroid neoplazileri. İç: Erdoğan G, editör. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. baskı. İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri,;2005, s.242-259.
17. Ingbar HS, Braverman EL. Genetıc factors in thyroid dısease. In: Lewıs E, Sidney H. Werner's the thyroid: fundamental and clinical text. New York: JB Lippincott Company, 1989 :113-35.
18. Van Heberler A J, Ich P, Ljung BE, et all. The thyroid nodule. Ann Intern Med. 1982; 96: 221-32.
19. Dere F. Glandula thyroidea ve parathyroidea. In: Arıncı K, Ersoy M. Anatomi atlası ve ders kitabı. 2.baskı. Adana: Nobel Tıp Kitapevi, 1990: 497-500.
20. Beyhan Z, Erdoğan MF. Tiroidin nodüler hastalıkları, guatr (endemik guatr, iyot eksikliği hastalıkları, Türkiye'de iyot eksikliği). İç: Özata M, Yönem A editörler. Metabolizma ve Diabet. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2006.s.95-118.
21. Griffin JE. Southwestern internal medicine conferance: Management of thyroid nodules. MJ Med Science. 1988; 296:336-45.
22. Güllü S. Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. İç: Erdoğan G, editör. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. baskı. İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri,;2005, s.173-200.
23. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İç: İşgör A, editör. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 139-52.
24. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and ocult thyroid nodules. Am J Med,1995;99,642-650.
25. Ravel R. Thyroid fuction test. Clinical laboratory medicine. 6 th ed. Mosby. 1995, 475-500.
26. Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İç: İşgör A, editör. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 169-75.
27. Rich P. The thyroid nodule. Annals of Internal Medicine 1982; 6:221-32.
28. Brander A, Viikinkoski P, Nichols J, et all. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991;181(3):683-7.
29. Gürsoy A, Tiroid nodüllerinde ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji. 2008;1(3), p. 26-32.
30. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et all. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. Korean Journal of Radiology Jan/Feb 2011;12(1), p. 1-15
31. Skyes D: The solitary thyroid nodule. Br J Surg 1981;68:510-2.
32. Hegedüs L: Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am. June 2001; 30(2), 339-360.
33. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, et all. Diagnostic imaging of the thyroid gland. In: Falk SE. Thyroid disease. 2 th ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 135-143.
34. Wilson AG, O'Mara RE. Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. In: Falk SE. Thyroid disease. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 113-131.

35. Hamburger JI: Clinical exercises in internal medicine. Thyroid disease. Philadelphia. Vol.I W.B Saunders Comp., 1978.
36. Koloğlu S: Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990;10(5): 354-62
37. Clark HO: Endocrine surgey of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Company Missouri 1985.
38. Yavaş US, Çalışır C, Kebapçı M, et all; Factors affecting swallowing during thyroid fine needle aspiration biopsy, J Ultrasound Med 2010, 29: 1291-1295
39. Supit E, Peirls AND. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. Southern Medical Journal, May 2002; 95;5.
40. Alagöl F, Altun B, Azileri H, ve ark. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid çalışma grubu. İstanbul. Matrix Reklamcılık Matbaacılık 2007; p.28.
41. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editörs. Basic & Clinical Endocrinology. New York, McGraw Hill, 8 th edition, p267-281.
42. Marsh Jr W, Bishop JW, Darcy T. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). Hematologic pathology. 1986;1(2):117-23.
43. V. Wiwanitkit, "Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters.," Clin. Appl. Thromb. Hemost., vol. 10, no. 2, pp. 175– 8, Apr. 2004.
44. Guyton AC. Hemoastasis and blood coagulation 2nd ed. Philadephia: Textbook of medical physiology. 1991:390-7
45. C. B. Thompson, D. G. Love, P. G. Quinn, and C. R. Valeri, "Platelet size does not correlate with platelet age.," Blood, vol. 62, no. 2, pp. 487–94, Aug. 1983.
46. Cihan G, Yılmaz MB, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2003; 10: 529
47. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? Br Med J 1984;289: 1576-8.
48. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. JLab Clin Med 1983;101:205-13.
49. www.uptodate.com Tracy I George. Automated hematology instrumentation.
50. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. Jnl Medical Science 1994; 15:1-15. Te Linde. Operatif Jinekoloji. 10cu baskı. Pelvik inflamatuar hastalık.
51. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Hrynkiewicz-Szymańska A, Pacho S, Jankowski K, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. Heart 2010;96(6):460–5
52. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Clin Sci (Lond) 1994; 87:

253-7

53. Jung J, Park SY, Park SJ, Park J Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma..Tumour Biol. 2015 Dec 12.
54. Çavuş U, Yıldırım S,Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö.Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patient with pulmonary embolism.Turk j med sci 1302-47
55. Yeşildağ M, Keskin Suat, Güler I, Keskin Z, Pulmoner embolide kan parametrelerinin mortalite ile ilişkisi,Türkiye klinikleri Med Sci 2013-33:4
56. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm mortality in ST segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2008;(101): p. 747-52
57. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Özçiçek A, Akbaş EM, ve ark. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int 2013; 17: 391-396
58. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2008;34:55- 60
59. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. Biomarkers 2012;17:216–222.
60. Jianqiang Huang, Yanyan Chen, Zhixiong Cai, Ping Chen . Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. American Journal of Emergency Medicine 2015,33,760-763
61. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. Clin Exp Hypertens 2014 (in press).
62. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2012;34:326-34.
63. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008
64. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126 (3): 226-31.
65. Hatemi H, Urgancıoğlu İ. Endemik guatr ve Türkiye'de iyot eksikliği. Klinik Gelişim 1994; 7: 3167-74.

66. Faquin WC. The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation. Arch Pathol Lab Med 2008; 132(4): 622-32.
67. Serra S, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: the diagnosis of follicular neoplasms. Endocr Pathol 2008; 19(3): 156-65.
68. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003; 24(1):102-32.
69. H. Uyarel, T. Isik, E. Ayhan, M. Ergelen, Red cell distrubition width (RDW): a novel risk factor for cardiovascular disease, Int. J. Cardiol. 154 (2012) 351e352
70. G. Lippi, G. Targher, M. Montagnana, G.L. Salvagno, G. Zoppini, G.C. Guidi, Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients, Arch. Pathol. Lab. Med. 133 (2009) 628e632
71. T Duygu, Sezgin M, Kanık A, et al. Can mean platelet volüme and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthrisit? Biomark. Med. (2016) 10(9),967-974
72. Song CS, Park DI, Yoon MY et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Dig. Dis. Sci. 57(4), 1033–1038 (2012)
73. Vayá A, Alis R, Hernández JL et al. RDW in patients with systemic lupus erythematosus. Influence of anaemia and inflammatory markers. Clin. Hemorheol. Microcirc. 54(3), 333 339 (2013).
74. Akturk S, Akturk E, Kurtoglu E et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with Behcet's disease. J. Clin. Exp. Cardiolog. 3(9), 765 773(2012).
75. Kim DS, Shin D, Kim TG et al. Red blood cell distribution width as a useful indicator to predict systemic vasculitis inpatients with cutaneous vasculitis. Rheumatol Int. 35(4), 719 25 (2015).
76. Sevinç B, Karahan Ö, Ay S ,AKSOY N Red Cell Distribution Width as a Marker of Thyroid Papillary Carcinoma. Translational Surgery,2016 Apr-Jun , Volume 1 , Issue 2
77. Kuzu F, Arpaci D, Çakmak K G, Emre A U et al.The value of blood cell markers in patients with thyroid nodules including atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytologyMedicin Science 2018;7(2):386-90
78. Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, et al. May the Neutrophil/Lymphocyte Ratio Be a Predictor in the Differentiation of Different Thyroid Disorders? (2015) Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 16

79. Zeren S, Özbay İ, Bayhan Z et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker for malignant thyroid diseases (2016) Turkish Journal of Biochemistry Volume 42 Issue 5
80. Yucel, E. E., & Sezer, S. D. (2019). Relationship Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Presence and Size of Thyroid Nodules. *Cureus*, *11*(1).
81. Baldane, S., Ipekci, S. H., Sozen, M., & Kebapcilar, L. (2015). Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, *16*(7), 2671-4.
82. Ari, A., & Gunver, F. (2019). Comparison of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio in patients with thyroiditis and papillary tumors. Journal of International MedicalResearch,doi:10.1177/0300060519838392
83. Uysal, E., Ceylan, S. M., Sezgin, E., Bakir, H., Gurer, A. O., Aksoy, B., & Bastemir, M. (2017). Evaluation of Hemocytometer Parameters as Potential Biomarkers in Benign Multinodular Goiter and Papillary Thyroid Carcinoma.
84. Baek, K. H., Kang, M. I., & Yoon, K. J. (2018, May). Natural course of thyroid cancer nodules compared with benign thyroid nodules. In *20th European Congress of Endocrinology* (Vol.56). BioScientifica.
85. Quintanilla-Flores, D. L., Hernandez-Coria, M. I., Elizondo-Riojas, G., Galarza-Delgado, D. A., Gonzalez-Gonzalez, J. G., & Tamez-Perez, H. E. (2013). Thyroid nodules in Hispanic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *22*(14), 1509-1513.
86. Yun, J. S., Bae, J. M., Kim, K. J., Jung, Y. S., Kim, G. M., Kim, H. R., ... & Ahn, Y. B. (2017). Increased risk of thyroid diseases in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based Study in Korea. *PloS one*, *12*(6), e0179088.
87. Figueroa-Sánchez, M., Núñez-Atahualpa, L., Hernández-Zúñiga, M., Martín-Marquez, B. T., Martínez-García, E. A., Gómez-Bañuelos, E., ... & Mercado, V. D. (2018). Evaluación clínica y ultrasonográfica de la glándula tiroides en pacientes con artritis reumatoide. *Gaceta medica de Mexico*, *154*(4), 432-437.
88. Chen, Y. J., Chang, Y. T., Wang, C. B., & Wu, C. Y. (2011). The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis & Rheumatism*, *63*(2), 352-358.

ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Muharrem YILDIRIM

Doğum yeri ve tarihi: Kocasinan, 04.08.1990

Uyruk: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tamamladı

İletişim adresi ve telefonu: muharrem_1413@hotmail.com /5536005968

Yabancı dil: İngilizce

2. Eğitimi

İlköğretim: Şırnak Cizre Artukoğlu İlkokulu (1996-1997)

Gaziantep-Hatice Büyükbeşe İlköğretim Okulu (1997-1998)

Gaziantep Org. Kenan Evren İlköğretim okulu (1998-2004)

Lise: Gaziantep Anadolu Lisesi (2004-2006)

Ankara Keçiören Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi (2006-2008)

Üniversite: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2011)

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2014)

3. Mesleki Deneyim

Kahramanmaraş Elbistan Toplum Sağlığı Merkezi (2014-2015)

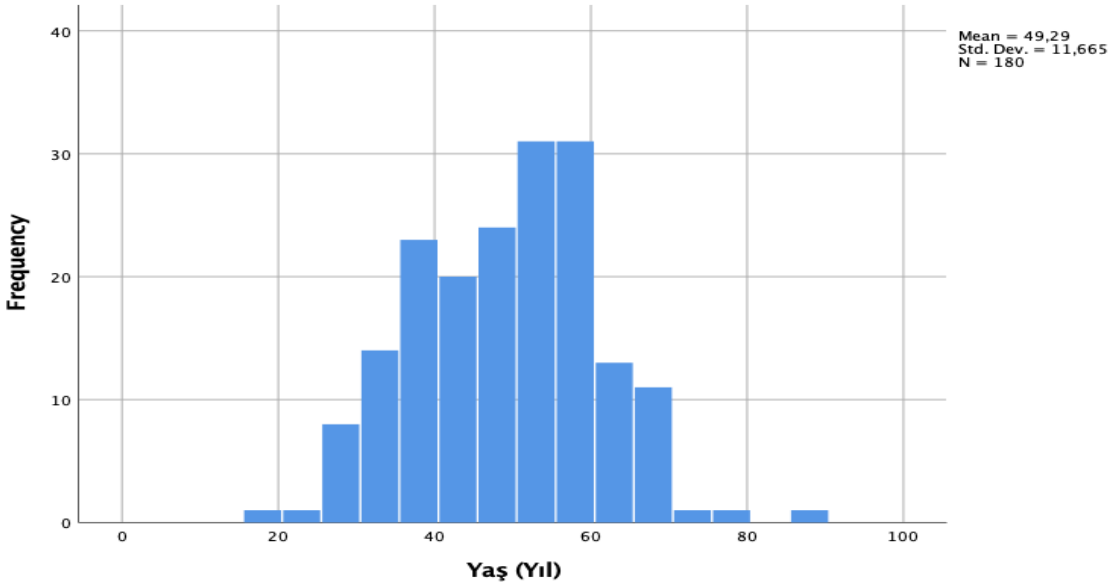
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Bölümü, Asistan Hekim (2015-halen)

4.Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

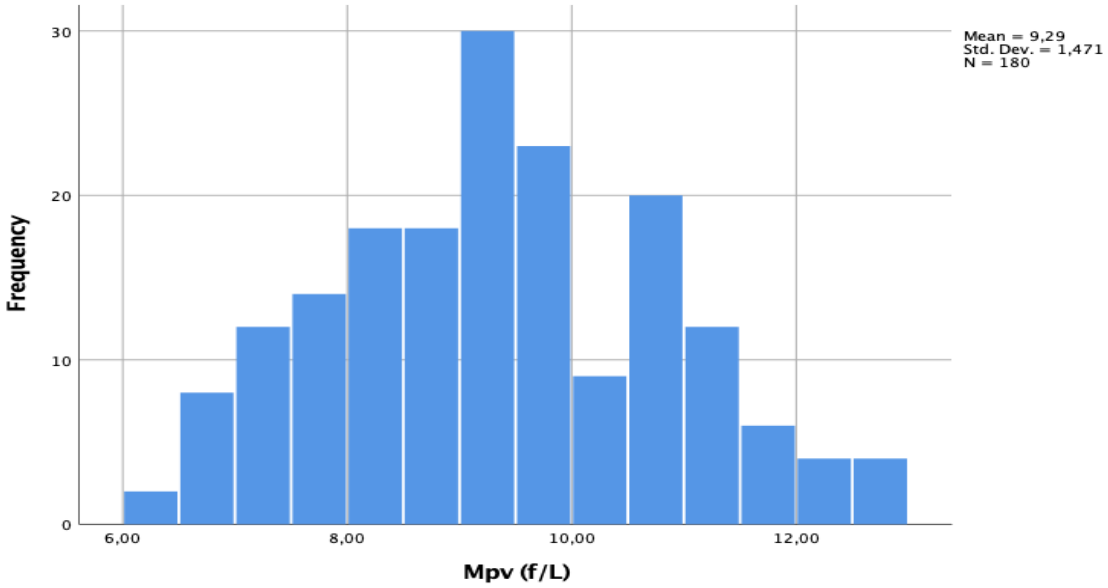
Türk İç Hastalıkları Uzmanları Derneği (TİHUDUM)

EKLER

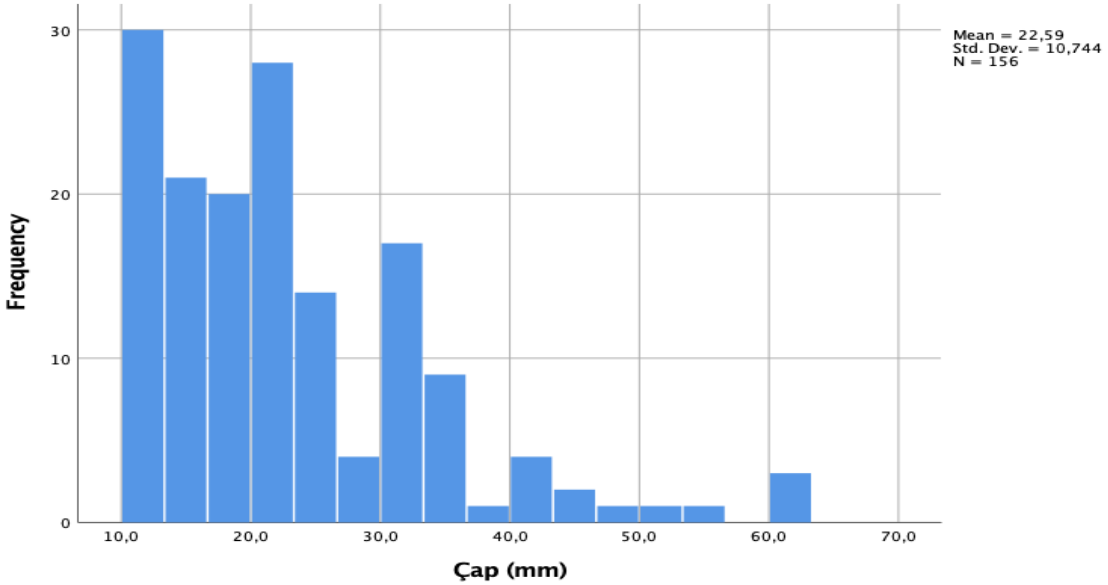
Ek-1: Parametrelerin Frekans Histogramları



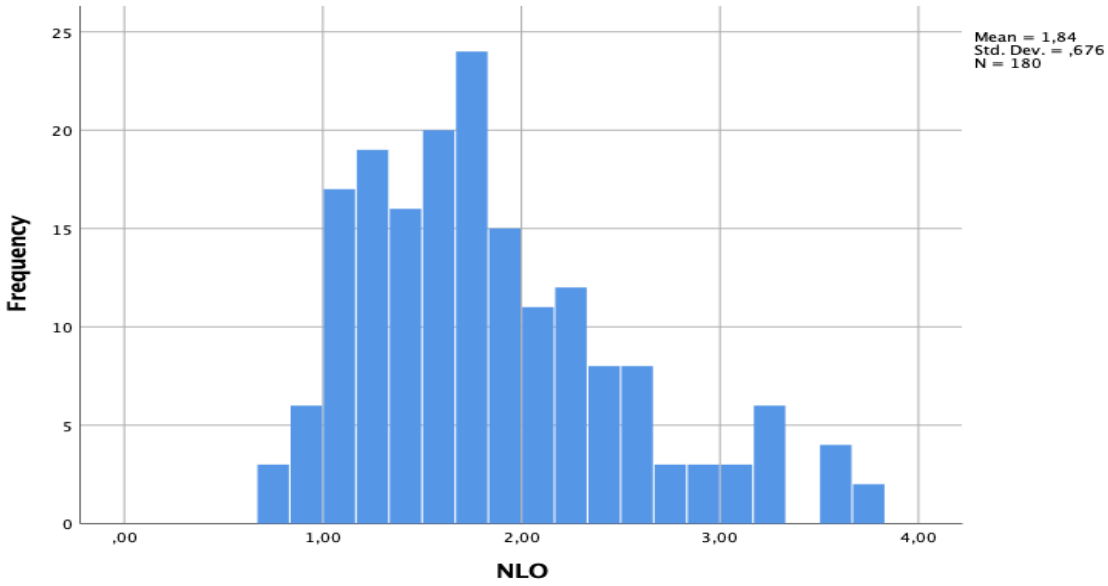
Grafik 1: Yaş frekans histogramı



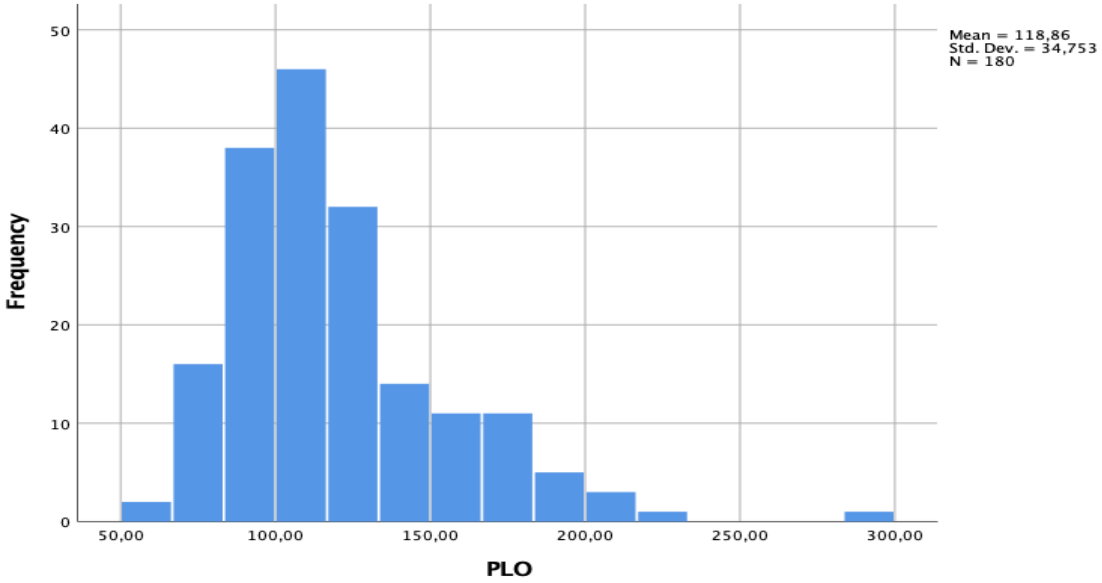
Grafik 2: MPV frekans histogramı



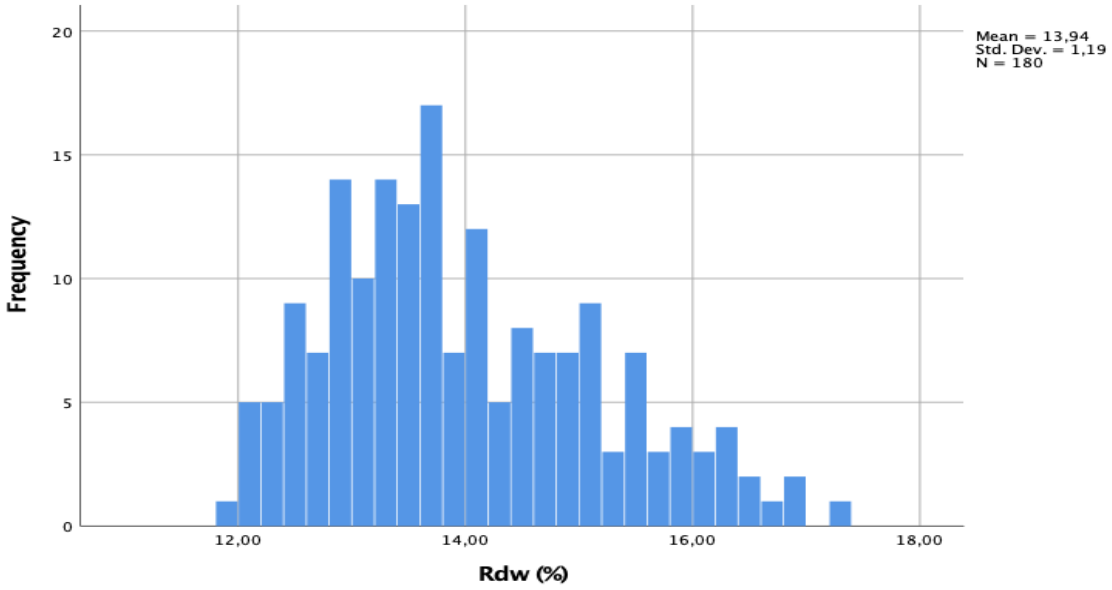
Grafik 3: Çap frekans histogramı



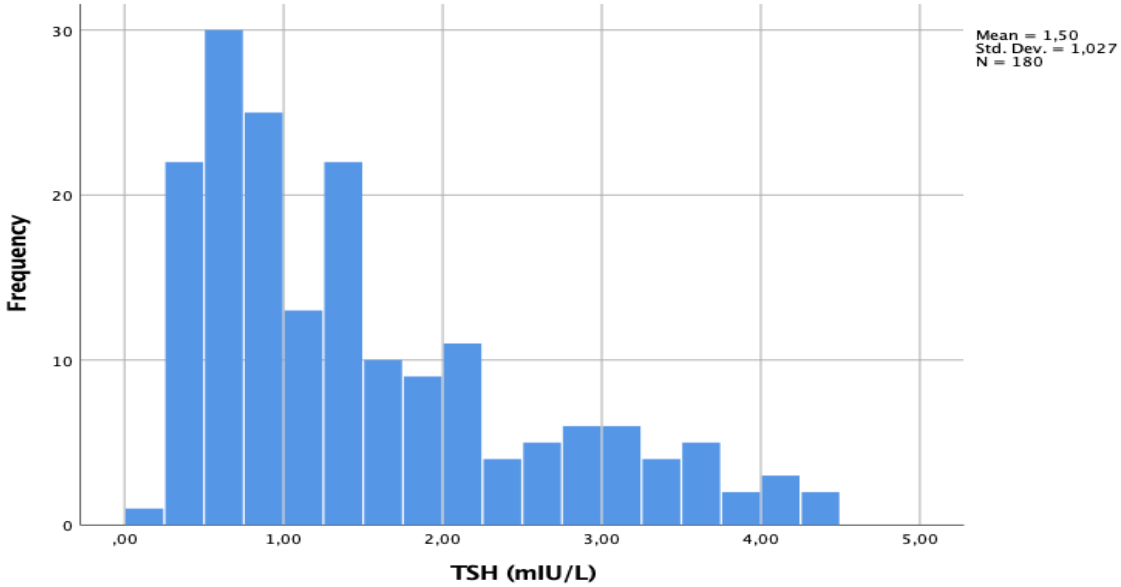
Grafik 4: NLO frekans histogramı



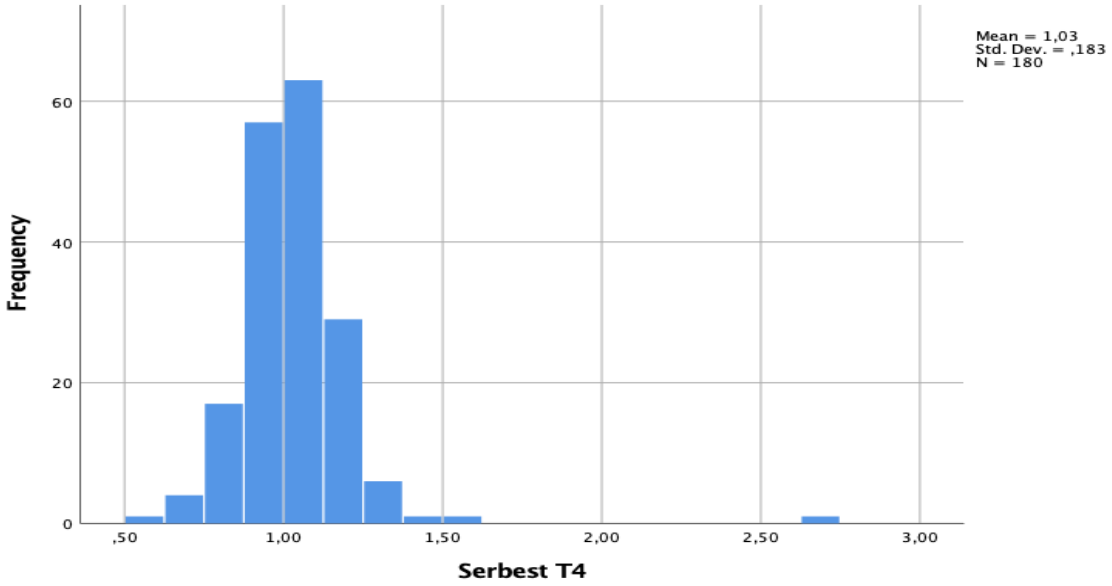
Grafik 5: PLO frekans histogramı



Grafik 6: RDW frekans histogramı



Grafik 7: TSH frekans histogramı



Grafik 8: Serbest T4 frekans histogramı

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - İSTANBUL
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GELEN-GİDEN EVRAK BİRİMİ
27/02/2019 13:45 - 62977267-000-2889
00088332551

T.C. Sağlık Bakanlığı

27/02/2019

HASTANE YÖNETİCİLİĞİ'NE

Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde asistan doktor olarak çalışmaktayım. Uzmanlık eğitimi bitirme TEZ'I olarak ''Benign tiroid nodüllerinde nodül çapı ile eritosit dağılım genişliği (RDW) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi '' isimli çalışmayı tez danışmanı Doç.Dr. Kadir Kayataş ile yapmayı planlamaktayım. Çalışmanın özeti ekte yeralmaktadır. Tez çalışmamın TUEK tarafından onaylanması için;

Gereğinin yapılmasını saygılarımla arz ederim.

Doç. Dr.Kadir KAYATAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune EAH
İç Hastalıkları Kliniği
Eğitim ve İdari Sorumlusu
Dip.Tes. No:58898

ADI SOYADI: Muharrem Yıldırım
TC: 38830227250
TELEFON: 0 5536005968
MAİL: muharrem_1413@hotmail.com

Doç. Dr. Mustafa EFENDİOĞLU
S.B.Haydarpaşa Numune E.A.H.
Başhekim Yardımcısı
Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanı
Dip.Tes.No: 75278

Sicil

Evrak Tarih ve Sayısı: 26/04/2019-E.13625

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-100
Konu : Muharrem YILDIRIM'ın Tez Konusu Onayı

İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr.Muharrem YILDIRIM'ın tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0 216 418 96 16 Faks0 216 418 96 20
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr
Bilgi için: Zuhal YAZICI
Unvanı: Büro Personeli

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	MUHARREM YILDIRIM
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	HAYDARPAŞA NUMUNE SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	22.04.2019
Karar No:	208
Tez Konusu:	(X) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Muharrem YILDIRIM** **0.(553) 600 59 68** **Muharrem_1413@hotmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**İç hastalıkları**
Eğitim Kurumu:	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune SUAM**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**07.10.2015**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**28.10.2019**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Doç.Dr. Kadir KAYATAŞ**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Doç.Dr. Kadir KAYATAŞ** **0.(532) 716 64 77**

Doç. Dr.Kadir KAYATAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune EAH
İç Hastalıkları Kliniği
Eğitim ve İdari Sorumlusu
Dip.Tes. No:58888

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Benign tiroid nodüllerinde nodül çapı ile eritrosit dağılım genişliği (RDW) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Tiroid nodülü saptanmayan popülasyonla benign tiroid nodülü saptanan popülasyon arasında eritrosit dağılım genişliği (RDW) düzeyleri arasında anlamlı fark var mıdır? Benign tiroid nodülü saptanan hastalarda nodül çapı ile eritrosit dağılım genişliği(RDW) arasında bir ilişki var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Tiroid nodülleri, toplumumuzda sık görülen ve olası bir maligniteyi gözden kaçırmamak için gerekli veya gereksiz biyopsi işlemlerinin yapıldığı bir sağlık sorunudur. Malign tiroid nodüllerinde inflamasyonun patolojide rol oynadığı, inflamasyon gösterlerinden biri olan RDW'nin arttığı gözlemlenmiştir. Benign tiroid nodüllerinde de inflamasyonun rol oynadığına dair çalışmalar vardır. Biz de çalışmamızda inflamatuar göstergelerden biri olan RDW' nin benign tiroid nodüllerinde artıp artmadığı ve çapla olan ilişkisini incelemekteyiz.
3-Araştırma amacı (Objectives) Çalışmamızın amacı benign tiroid nodüllerinde inflamatuar markerlerden biri olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) nin artıp artmadığı; artış var ise bunun tiroid nodül çapı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

4-Hipotez (Hypothesis)

Benign tiroid nodüllerinde eritrosit dağılım genişliği(RDW) artar. Ayrıca benign tiroid nodüllerinde nodül çapı arttıkça RDW artar.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışmamızda hastalar, hastanemiz İç Hastalıkları kliniği ve polikliniğine başvurmuş hastalar arasından seçilecektir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup , hastalar geriye yönelik incelenecektir.

Müracaat eden; tiroid nodülü öntanısı ile tiroid ultrasonografisi ve ince iğne aspiasyon biyopsisi(İİAB) yapılıp,patoloji raporları elde edilmiş olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranacaktır. Ayrıca kontrol grubu olarak tiroid nodülü şüphesiyle klinisyenler tarafından Tiroid USG istenip, ultrasonografide ve klinik olarak tiroid patolojisi saptanmayan ötiroid hastalar alınacaktır. Tiroid nodülü olan hastalar 4 gruba bölünecektir. (nodül çapı: 10-19 mm , 20-29 mm, 30-39 mm ve 40 mm'den fazla olmak üzere). Kontrol grubu dahil olmak üzere toplam 5 grup hasta incelenecektir.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Kliniği ve Poliklinikleri

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

- Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğinde yatmış veya poliklinik muayenesi olmuş
- 18-88 yaş arası hastalar
- benign tiroid nodülü olan 4 grup (10-29 mm, 20-29 mm, 30-39 mm, 40 mm üzeri) ve nodülsüz hastalar

RDW değerini değiştiren:

*anemi

*kronik karaciğer hastalığı

*koroner arter hastalığı

anti tpo- anti-tg pozitif ve usg görüntüsü tiroidit olan hastalar, hipo-hipertiroidisi olan hastalar

*gebelik veya laktasyon döneminde olan hastalar

* otoimmün ve romatolojik hadisesi olan hastalar

*aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Tiroid nodülü olan ve olmayan hastaların(olanlar tiroid nodül çapına göre 4 gruba ayrılarak) eritrosit dağılım genişliğinin(RDW) değerlerinin kıyaslanması

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Çalışmamızda hastalar, hastanemiz İç Hastalıkları kliniği ve polikliniğine Ocak 2011-Ocak 2019 tarihlerinde başvurmuş hastalar arasından seçilecektir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup , hastaların anamnezleri ve laboratuvar değerleri geriye yönelik incelenecektir.

Hastaların tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin patoloji raporlarında yer alan çap ve doku tanıları

incelecek, nodülü olan hastalar(10-19, 20-29, 30-39 ve 40 mm üzeri) 4 gruba ayrılacaktır. Kontrol grubunda ise hastanemize müracaat etmiş tiroid USG'sinde patoloji saptanmamış, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olan, RDW'yi etkileyen bir patolojisi bulunmayan hastalar alınmıştır. Akciğer grafisi, idrar tetkikleri, medulla raporları, tiroid fonksiyon testleri, hemogram değerleri, diyabetes mellitus , aktif enflamasyon veya kronik inflamatuar hastalıklara sahip olup olmadığı değerlendirildikten sonra dışlama kriterlerine uyan hastaların son 6 ayda yapılan tam kan sayımında Eritrosit dağılım genişliği(RDW) değerlendirmeye alınacaktır.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda RSD parametresiiçin effect size d (etki boyutu):0.431 ve SD:1.3 alındığında Power:0.80 ve α:0.05 için tespit edilen örneklem sayısı minimum n=172 olarak saptandı.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değperlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyiKlinikUygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerineuygunluğuvedenekaraştırmaetikkurallarıileçelişmemesiamaçlanmıştır.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Tiroid, nodül, rdw

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	MUHARREM YILDIRIM
Kurumu	HAYDARPAŞA NUMUNE SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	**Bening tiroid nodüllerinde nodül çapı ve RDW arasındaki ilişki**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	
3-Araştırma amacı (Objectives)	
4-Hipotez (Hypothesis)	
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	
13- Anahtar kelimeler (Key words)	
Hakemin kararı	**(+) Tez konusu uygundur.** **(…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**Doç Dr Mazhar Müslüm TUNA SBÜ ÜMRANİYE SUAM 15.04.2019**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***

Öğrenci Adı Soyadı	MUHARREM YILDIRIM
Kurumu	HAYDARPAŞA NUMUNE SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	**Uygundur**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**Uygundur**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**Uygun**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**Uygun**
4-Hipotez (Hypothesis)	**Uygun şekilde hazırlanmış**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**Retrospektif tarama**
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	**Haydarpaşa SUAM- İç Hastalıkları**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	**Uygun**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	**Uygun**
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	**Uygun**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	**Power analizi ile hesaplanmış- Uygundur**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**Uygun**
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	**Uygun**
13- Anahtar kelimeler (Key words)	**Uygun**
Hakemin kararı	**(…x…….) Tez konusu uygundur.** **(…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**Doç.Dr. Meral Mert** **21.04.2019**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır
****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***