T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

BETHESDA 3 SİTOLOJİSİ TESPİT EDİLEN TİROİD NODÜLLÜ OLGULARDA PREOPERATİF HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN VE BRAF MOLEKÜLER TESTİN MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDE PREDİKTİF DEĞERİNİN ORTAYA KONULMASI

Dr. Hasan Berk ŞAHİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

BETHESDA 3 SİTOLOJİSİ TESPİT EDİLEN TİROİD NODÜLLÜ OLGULARDA PREOPERATİF HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN VE BRAF MOLEKÜLER TESTİN MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDE PREDİKTİF DEĞERİNİN ORTAYA KONULMASI

Dr. Hasan Berk ŞAHİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan YALÇIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Geçirdiğim beş yıllık uzmanlık eğitimi süresince gerek tıbbi bilgileri gerekse hekimlik sanatıyla meslek hayatıma yön veren, destek ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Hakan GÜVEN'E, Sayın Prof. Dr. Orhan YALÇIN'A, Sayın Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN'A ve Sayın Op Dr. Ayhan ÖZSOY'a;

Tez çalışmamda ve cerrahi eğitimim süresince değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bu süre zarfında sabır ve hoşgörü ile bana destek veren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Uğur KESİCİ'ye;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, mesleki bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, cerrahi gelişimimde beni destekleyen ve üzerimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Sedat KAMALI, Op. Dr. Fazıl SAĞLAM'a ve Doç. Dr. Ali Alemdar'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmaktan keyif aldığım, mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak eğitimime katkı sağlayan Gastrointestinal Cerrahi, Hepatopankreatobiliyer Cerrahi, Meme ve Endokrin Hastalıkları Cerrahisi ve Acil Cerrahi Servisi tüm Doçent ve uzmanları, çok değerli ağabey ve ablalarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim boyunca tüm zorluklara birlikte göğüslediğimiz, birbirimiz ile samimi bir kardeşlik ilişkisi yaşadığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim ve beni bugüne ulaştıran annem Saniye Şahin,ablam Şebnem Şahin AKARSU'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tanıdığım günden itibaren desteklerini üzerimden çekmeyen zor anlarımda sürekli yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Dr.Seden Atike ARSOY ŞAHİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hasan Berk Şahin

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

GRAFİK LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. TİROİD ANATOMİSİ 3

2.1.1. Tiroid Bezinin Arterleri 3

2.1.1.1. Superior Tiroid Arter (STA) 3

2.1.1.2. İnferior Tiroid Arter (İTA) 4

2.1.1.3. Arteria Tiroidea İma (ATİ) 4

2.1.2. Tiroid Bezi Venleri 4

2.1.3. Tiroid Bezinin İnnervasyonu 4

2.1.3.1. Rekürren Laringeal Sinir (RLS) 5

2.1.3.2. Süperior Laringeal Sinir (SLS) 5

2.1.4. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı 5

2.2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ 6
2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ 6
2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ 7
2.5. TİROİD NODÜLLERİ TANIM VE ETİYOLOJİSİ 8
2.6. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ 9
2.7. TİROİD NODÜLLERİNDE BİYOPSİ ENDİKASYONLARI 9
2.8. İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ (İİAB) 10
2.9. BETHESDA SINIFLAMASI 10
2.10. TİROİD NODÜLLERİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER TESTLER 11
2.11. BRAF TESTİ 12
2.12. TİROİD NODÜLLERİNDE TAKİP, AMELİYAT KRİTERLERİ VE AMELİYAT TEKNİKLERİ 13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 15
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇLAR 36
7. KAYNAKLAR 37

KISALTMALAR

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

TSH : Tiroid stimüle edici hormon

NİS : NA/I Taşıyıcı Sistem

TPO : Tiroid peroksidaz

MITs : monoiyodotirozin

DITs : diiyodotirozinleri

T4 : L-tiroksin Hormon

T3 : Triiyodotironin Hormon

MCT8 : Monokarboksilate Transporter 8

MCG : Microgram

ATA : American Thyroid Association

DTC : Farklılaşmış tiroid karsinomu

ACR : American College of Radiology

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

KSThR : The Korean Society of Thyroid Radiology

MAPK : Mitogen-Activated protein kinaz

USG : Ultrasonografi

PET-BT : Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi

WBC : Beyaz Küre

CRP : C-reaktif protein

WBC **:** Beyaz Küre

HB **:** Hemoglobin

PLT **:** Trombosit

TC-PTC **:** Tall-Cell Papiller Tiroid Karsinomu

FA **:** Foliküler adenom

ATC **:** Anaplastik tiroid karsinomu

PTC : Papiller tiroid karsinomu

FTC **:** Foliküler tiroid karsinomu

RLS **:** Rekürren Laringeal Sinir

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik verileri. 20

Tablo 2. Hastaların preoperatif hemogram parametreleri. 21

Tablo 3. Yaş gruplarına göre preoperatif hemogram parametreleri. 22

Tablo 4. Cinsiyet açısından preoperatif hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 23

Tablo 5. Papiller ve foliküler karsinom açısından preoperatif hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 24

Tablo 6. Tümör boyutu ile preoperatif hemogram parametreleri arasındaki korelasyon. 25

Tablo 7. Preoperatif ortalama nodül boyutları. 25

Tablo 8. Tümör boyutu ≤10 mm olan hastalarda, iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 26

Tablo 9. Tümör boyutu 10-40 mm olan hastalarda, iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 27

Tablo 10. Tümör boyutu ≥40 mm olan hastalarda, iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 28

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların preoperatif hemogram parametreleri. 21

Grafik 2. Tümör boyutu ≤10 mm olan hastalarda, iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 26

Grafik 3. Tümör boyutu 10-40 mm olan hastalarda, iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 27

Grafik 4. Tümör boyutu ≥40 mm olan hastalarda, iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması. 28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların Consort diyagramı. 19

ÖZET

BETHESDA 3 SİTOLOJİSİ TESPİT EDİLEN TİROİD NODÜLLÜ OLGULARDA PREOPERATİF HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN VE BRAF MOLEKÜLER TESTİN MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDE PREDİKTİF DEĞERİNİN ORTAYA KONULMASI

Amaç: Tiroid nodüllerinin malign ve benign ayrımında kullanılan ince iğne aspirasyon sitolojilerinde BETHESDA (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) sınıflaması kullanılmaktadır. Bunlardan BETHESDA 3 sitoloji sonuçları belirsiz sitolojik bulgular olup tedavi kararı verilmesi oldukça zordur. Literatürde preoperatif hemogram parametrelerinin tiroid nodüllerinin tanı ve takibinde kullanılması ile ilgili çok sayıda çalışma olup sonuçları tartışmalıdır. Ancak BETHESDA 3 sitolojilerde kullanılması ile ilgili yalnızca 1 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Bethesda 3 sitolojisi tespit edilen hastalarda preoperatif hemogram parametrelerinin ve BRAF moleküler testinin maligniteyi öngörmede prediktif değerinin ortaya konulması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01/01/2016-30/06/2024 tarihleri arasında Bethesda 3 (AUS/FLUS) sitoloji nedeniyle total tiroidektomi/lobektomi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar tiroidektomi patolojilerinin malign ve benign olmasına göre 2 gruba ayrıldı. **Grup B:** Benign patoloji, **Grup M:** Malign patoloji. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Preoperatif hemogramlarında Ortalama Platelet Volümü (MPV), Nötrofil/lenfosit Oranı (NLR), Platelet/Lenfosit Oranı (PLR) ve Lenfosit/Monosit Oranı (LMR) hesaplanarak kaydedildi. Preoperatif Bethesda III sitoloji tespit edilen nodül boyutları kaydedildi. Tiroidektomi sonrası preoperatif AUS/FLUS sitolojisi olan nodüllerin patolojik inceleme sonucu tespit edilen boyutları kaydedildi. Malign sitoloji olan hastalar papiller tiroid karsinom (PTC), Foliküler Tiroid Karsinom (FTC) olarak ayrıldı ve tümör boyutları kaydedildi. Bu hastaların 21'inin preoperatif sitolojilerinde BRAF moleküler testi çalışıldı. İstatistik analizler MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2023) programı ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 -75 yaş ve preoperatif FNAC sonucu Bethesda III tespit edilip tiroidektomi kararı verilen hastalar olarak belirlendi.

Bulgular: Bu çalışmada iki grup arasında preoperatif MPV değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.963). Grup M içinde FTC tespit edilen hastalarda ortalama tümör boyutu ile ortalama LMR değeri arasında negatif, kuvvetli ve istatiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**R.p=-0.975-0.005**). Grup M içinde tümör boyutu ≤10 mm olan hastaların ortalama LMR değeri Grup B'ye göre göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (**p=0.040**).

Sonuç: Bethesda 3 tiroid nodül sitolojilerde ameliyat kararı ile ilgili net bir konsensus bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda ≤10 mm Bethesda 3 sitolojilerde LMR yüksekliğinin malignite için biyobelirteç olarak kullanılabileceği tespit edildi. Ancak sadece ATA klavuzunda belirtilen risk kriterleri varlığında ≤10 mm tiroid nodüllerinde biyopsi kararı verilmesinde klinisyenlere sınırlı düzeyde yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz. ATA klavuz önerisinde Bethesda 3 sitolojilerde moleküler testlerin yapılması önerilmekle birlikte çalışmamızda malign grupta $BRAF^{V600E}$ moleküler testini pozitiflik oranı çok düşük tespit edildiğinden tek başına $BRAF^{v600E}$ moleküler test çalışmasının maligniteyi öngörmede yeterli olmadığı ve maliyet etkin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tiroid, karsinom, Bethesda 3, BRAF, hemogram, Ortalama platelet volümü (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit Oranı (PLR), Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)

ABSTRACT

DETERMINING THE PREDICTIVE VALUE OF PREOPERATIF HEMOGRAM PARAMETERS AND BRAF MOLECULAR TEST IN PREDICTING MALIGNITY IN CASES WITH THYROID NODULES DETECTED BY BETHESDA 3 CYTOLOGY

Objective: BETHESDA (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) classification is used in fine needle aspiration cytologies used to differentiate malignant and benign thyroid nodules. Among these, BETHESDA 3 cytology results are ambiguous cytologic findings and it is very difficult to decide on treatment. There are many studies in the literature on the use of preoperative hemogram parameters in the diagnosis and follow-up of thyroid nodules and the results are controversial. However, there is only 1 study on the use of Bethesda 3 cytology. In this study, we planned to reveal the predictive value of preoperative hemogram parameters and BRAF molecular test in predicting malignancy in patients with Bethesda 3 cytology.

Materials and Methods: Patients who underwent total thyroidectomy/lobectomy for Bethesda 3 (AUS/FLUS) cytology between 01/01/2016 and 30/06/2024 were included in this study. The patients included in the study were divided into 2 groups according to malignant and benign thyroidectomy pathologies. Group B: Benign pathology, Group M: Malignant pathology. Age and gender of all patients included in the study were recorded. Mean Platelet Volume (MPV), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR) were calculated and recorded in preoperative hemograms. Nodule sizes detected by preoperative Bethesda III cytology were recorded. After thyroidectomy, the sizes of nodules with preoperative AUS/FLUS cytology determined by pathologic examination were recordedPatients with malignant cytology were divided into papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular thyroid carcinoma (FTC) and tumor sizes were recorded. BRAF molecular test was performed in the preoperative cytology of 21 of these patients. Statistical analyses were performed with MedCalc®

Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2023).

Inclusion criteria were defined as patients aged between 18 and 75 years with a preoperative FNAC result of Bethesda III who were decided to undergo thyroidectomy.

Results: In this study, there was no statistically significant difference in preoperative MPV values between the two groups (p=0.963). There was a negative, strong and statistically significant correlation between mean tumor size and mean LMR value in patients with FTC detected in Group M (R.p=-0.975-0.005). The mean LMR value of patients with tumor size ≤10 mm in Group M was statistically significantly higher than that of Group B (p=0.040).

Conclusion: There is no clear consensus regarding the decision for surgery in Bethesda 3 thyroid nodule cytologies. In line with the results obtained in our study, it was determined that LMR elevation in ≤10 mm Bethesda 3 cytologies can be used as a biomarker for malignancy. However, we think that it may be of limited help to clinicians in making the decision for biopsy in ≤10 mm thyroid nodules only in the presence of the risk criterias specified in the ATA guideline. Although molecular tests are recommended in Bethesda 3 cytologies in the ATA guideline recommendation, since the positivity rate of BRAFV600E molecular test was very low in the malignant group in our study, it was concluded that BRAF v600E molecular test study alone is not sufficient to predict malignancy and is not cost effective.

Keywords: Thyroid, carcinoma, Bethesda 3, BRAF, hemogram, mean platelet volume (MPV), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroidektomi hipertiroidizm ile kendini gösteren Graves hastalığı, toksik multinodular guatr ve soliter toksik adenom gibi hastalıklarda, disfaji, dispne, ses değişikliği ve boyunda rahatsızlık gibi guatr ilişkili semptomu olan benign tiroid hastalıklarında ve tiroid malignensilerinde sıklıkla uygulanmaktadır (1,2). Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içinde en sık görülen kanser olup %96'lık kısmını oluşturmaktadır. Tiroid nodüllerinin %5-13'ünde görülür. İnsidental olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi ve magnetik resonans görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilmektedir (3,4). Tiroid nodülleri (TN) yaygın olarak görülmektedir ve kanserin dışlanmasını gerektiren klinik durumdur. TN'lerin tanısı genellikle ultrasonografi ile konulmakta olup yaklaşık %4-7'si klinik olarak tespit edilebilir. İnsidental tiroid lezyonlarının prevalansı yaş ile artmakta olup yaklaşık %13.4 ile %27.8 arasında değişmektedir ve kadınlarda daha yüksektir (5). Tiroid hastalıkları ve nodüllerinin takiplerinde kullanılan ultrasonografi (USG) ve ince iğne aspirasyon sitolojisi (FNAC) malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında önemli yer tutmaktadır. FNAC sonuçları BETHESDA (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) sınıflamasına göre 6 kategoride rapor edilmektedir. Bunlardan Bethesda 3 önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS) olarak tanımlanmaktadır (6,7). Bethesda 3 sitolojisi rapor edilenlerde tedavi kararının verilmesi oldukça tartışmalıdır. Güncel klavuzlarda biyopsi tekrarı, moleküler test ve lobektomi gibi öneriler sunulmaktadır. Çünkü literatürde Bethesda 3 sitolojisi nedeniyle tiroidektomi uygulanan hastalarda malignite oranı yaklaşık %6-48 olarak belirtilmektedir (7,8). Bu durum Bethesda 3 sitolojisi ile tiroidektomi yapılan hastaların önemli bir bölümünde gereksiz cerrahi yapılması sonucunu doğurmaktadır. Bu da tedavi maliyetlerinde ve cerrahiye sekonder komplikasyon risklerinde artışa sebebiyet vermektedir. Bu nedenle son zamanlarda literatürde tanı ve takipte kullanılabilecek çeşitli parametreler ile ilgili araştırmalar yer almaktadır (9). Bu parametreler ortalama platelet volümü (MPV), nötrofil/lenfositoranı (NLR), platelet/lenfositoranı (PLR), lenfosit/monositoranı (LMR) olup tanısal ve prognostik etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (10,12). Bu paremetrelerin malign benign ayrımını ortaya koymak için kullanılması ile ilgili sonuçları tartışmalı

olmakla birlikte literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (10,15). Ancak Bethesda 3 sitolojilerde bu paremetrelerin kullanımı ile ilgili literatürde 1 çalışmaya rastlanıldı (6). Özellikle MPV değerleri ile ilgili çalışmaların bazılarında MPV değerlerinin malign tiroid karsinomlarında arttığı, bazılarında azaldığı, bazılarında ise değişiklik olmadığı rapor edilmektedir ve klinik pratikte kullanılabicek bir cut-off değeri tespit edilmesi mümkün gözükmemektedir (10,15). Bu nedenle bu parametrelerin tanı ve takipte kullanılması ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmanın ana hipotezi tiroid nodül Bethesda 3 sitolojisi olan hastalarda preoperatif hemogram parametreleri malignite için biyobelirteç olarak kullanılabileceğidir. Sekonder hipotezi ise tiroid nodül Bethesda 3 sitolojisi olan hastalarda BRAF moleküler testi maligniteyi öngörmede yüksek prediktif değere sahiptir. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası preoperatif MPV değeridir. Sekonder sonlanım noktaları ise preoperatif NLR, PLR, LMR ve BRAF pozitifliği olarak belirlendi.

Bu çalışmada Bethesda 3 sitolojisi tespit edilen hastalarda preoperatif hemogram parametrelerinin ve BRAF moleküler testinin maligniteyi öngörmede prediktif değerinin ortaya konulması planlandı. Olumlu sonuç elde edilmesi durumunda Bethesda 3 sitolojisi nedeniyle yapılan gereksiz tiroidektomilerin azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu durumda tiroidektomi komplikasyonları ve tedavi maliyetlerinin azaltılabilmesi mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD ANATOMİSİ

Tiroid bezi boynun ön bölgesinde yer alan orta hatta yer alan bir organdır (16). Tiroid bezi 2 ve 3. trakeal halkalarda üst trakeanın orta hattını geçen isthmus ile birbirine bağlanan 2 lobtan oluşmaktadır. Anatomik olarak ise tiroid bezi sternotiroid ve sternohyoid kaslarının arka bölgesinde yer almaktadır. Laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunmakla beraber tipik olarak C5-T1 vertebral seviyelerine karşılık gelmektedir. Tiroid bezi aynı zamanda berry ligamenti olarak adlandırılan bağ dokusunun konsolidasyonu yoluyla trakeaya bağlanır. Berry ligamenti, tiroid loblarının her birini trakeaya bağlamaktadır. Bu bölge rekürren laringeal sinirin (RLS) cerrahi sırasında en çok hasar görebileceği bölge olarak bilinmektedir (17). Tiroid bezinin her bir lobu trakeanın lateral kısmında yer alır. Süperior kısmında tiroid kartilajı, lateral kısmında karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anterior kısmında ise tiroid önü kaslar (sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid) bulunur (18). Tiroid bezi yetişkin bir insanda ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. Kadınlarda erkeklere göre ağırlığı daha fazla olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterebilmektedir (19). Her iki tiroid lobunun süperior ve inferior kısmında birer adet olmak üzere genellikle 4 adet paratiroid bezi bulunmaktadır.

2.1.1. Tiroid Bezinin Arterleri

Tiroid bezinin oldukça zengin bir vasküler sisteme sahiptir. Tiroid bezinin kan akım hızı, tiroid dokusunun her gramı için 5.5 ml/dk olduğu bildirilmektedir (20). Tiroid bezinin arteryel beslenmesi 2 adet süperior tiroid arter ve 2 adet inferior tiroid arter olmak üzere 4 ana arter tarafından sağlanmaktadır. Nadiren beşinci bir arter olan arteria tiroidea ima'dan da tiroid bezinin beslendiği bilinmektedir (21).

2.1.1.1. Superior Tiroid Arter (STA)

Eksternal karotis arterin ilk dalı olarak çıkan STA tiroid bezinin üst kısmı ile isthmusun üst kısmını beslemektedir. Tiroid bezinin üst polünde anterior ve posterior olmak üzere 2 adet dala ayrılmaktadır. STA'in anterior dalı diğer tiroid lobuna ait STA'in anterior dalı ile posterior dalı ise inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz

yapmaktadır. Aynı zamanda STA'in posterior dalından süperior paratiroid bezini besleyen küçük bir dal da çıkmaktadır. STA'in bir diğer dalı ise süperior laringeal arterdir (22).

2.1.1.2. İnferior Tiroid Arter (İTA)

İTA subklavian arterin tiroservikal turunkusundan çıkıp süperior ve inferior olmak üzere 2 dala ayrılmaktadır. İTA'in süperior dalı tiroid bezinin alt polünü, inferior dalı ise paratiroid bezleri beslemektedir. İTA seyri esnasında rekürren laringeal sinirle yakınlık göstermektedir (23). İTA'in, nonrekürren laringeal sinirin bulunduğu durumlar dışında RLS ile çoğunlukla çaprazlaşma yaptığı görülmektedir (24).

2.1.1.3. Arteria Tiroidea İma (ATİ)

ATİ genellikle brakiosefalik trunkustan köken almakla birlikte bazen arkus aorta ve sol common karotis arterden de köken alabilmektedir. Trakeanın ön kısmından ilerleyerek tiroid bezinin isthmus bölgesini beslemektedir (19).

2.1.2. Tiroid Bezi Venleri

Tiroid bezinin iç kısmında ve yüzey kısmında zengin bir venöz pleksus ağı mevcuttur. Bu pleksuslar V. Tiroidea süperior, V. Tiroidea inferior ve V. Tiroidea media olmak üzere 3 çift venden oluşmaktadır. V. Tiroidea süperior ve V. Tiroidea media, V. Jugularis internaya drene olurken, sağ ve sol V. Tiroidea inferior ise brakiosefalik venlere drene olmaktadır. Bazı durumlarda ise sağ ve sol V. Tiroidea inferior birleşerek V. Tiroidea ima'yı oluşturmaktadır (25).

2.1.3. Tiroid Bezinin İnervasyonu

Tiroid bezinin innervasyonu, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile sağlanmaktadır. Servikal ganglionlardan çıkan sempatik lifler tiroid bezini besleyen arterlerle birlikte tiroid bezine ulaşmaktadır. Vagus sinirinden çıkan parasempatik lifler ise kardiyak ve laringeal dalları ile tiroid bezine ulaşmaktadır (17).

2.1.3.1. Rekürren Laringeal Sinir (RLS)

RLS, N. Vagus'tan ayrılarak krikotiroid kaslar hariç larinksin tüm iç kaslarının innervasyonundan sorumludur. RLS ayrıca ses telleri seviyesinin altındaki larinksin duyusunu da almaktadır. RLS'in insanda pek çok varyasyonu vardır ve bu sinir yaralanma riskini artırmaktadır. RLS sağ tarafta %64 sol tarafta ise %77 oranında trakeoözefageal olukta seyretmektedir. Aynı zamanda %17-40 oranında paratrakeal alanda, %6 oranında paraözefageal alanda ve %4 oranında da tiroid parankimi içerisinde seyredebilmektedir (26).

2.1.3.2. Süperior Laringeal Sinir (SLS)

N. Vagus'un dalı olan SLS internal ve eksternal dal olmak üzere 2 dala ayrılmaktadır. SLS'in internal dalı duyu dalıdır ve bu sinir epiglot ve larinks duyusunu almaktadır. SLS'in eksternal dalı motor dal olup krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonundan sorumlu olup vokal kordları gerilmesini sağlar. Bu nedenle SLS'in yaralanması durumunda krikotiroid kası kasılamayacağından ses kısıklığı, seste zayıflık, ses aralığında ve volümünde azalma, ses yorgunluğu görülmektedir. Aynı zamanda vokal kordun yaylanması ve aşağıya doğru yer değiştirmesinden dolayı aspirasyon riskinde artışa neden olabilir (22).

2.1.4. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

Tiroid bezinin zengin bir lenfatik ağı mevcuttur. Tiroid bezinin bölgesel lenf bezleri, pretrakeal lenf bezleri, paratrakeal lenf bezleri, özefageal lenf bezleri, üst jugüler lenf bezleri, orta jugüler lenf bezleri, alt jugüler lenf bezleri, peritiroidal lenf bezleri, süperior mediastinal lenf bezleri ve retrofaringeal lenf bezleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Papiller tiroid karsinomu genellikle komşu lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindeyken medüller tiroid karsinomu genellikle santral bölgedeki lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedir. Bu nedenle medüller tiroid karsinomu nedeniyle yapılan cerrahilerde total tiroidektomiye santral bölge lenf disseksiyonunun eklenmesi de gerekmektedir (27).

2.2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi embriyolojik dönemde ilk gelişen endokrin organdır. Gebeliğin 3. haftasında primitif ön barsaktan (foregut) gelişmektedir (28) Tiroid bezi, endoderm kökenli faringeal keselerden oluşmaktadır (1.ve 2. Faringeal cep). Tiroid bezi gelişimi, ilkel farinksten divertiküler bir büyüme olarak başladıktan sonra divertiküller boyundaki son hedefine ulaşmak için aşağıya inmektedir. Bu iniş sırasında tiroid bezi tiroglossal kanal aracılığıyla dile bağlanır (29). Tiroid bezi tiroid kıkırdağının aşağısında, yaklaşık olarak C5-T1 vertebralar seviyesinde bulunmaktadır. Erken iniş sırasında, tiroid bezinin iç kısmı boştur, ancak daha sonra tiroidin foliküler elemanları oluşmaya başlayınca katılaşır. Tiroid bezinin sağ ve sol loblara bölünmesi, gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşmektedir. Ultimobrankial cisimler, gelişmekte olan tiroid bezinin superior dorsolateral yönü ile birleşerek Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur (30). Gebeliğin yedinci haftasında ise, tiroid dokusu son hedefine ulaşır. Normalde tiroglossal kanal, eski varlığını göstermek için sadece foramen çekum ile gebeliğin 10. haftasında dejenere olur. Bazı durumlarda kanalın eksik obliterasyonu nedeniyle tiroidin doğuştan hastalıkları olan tiroglossal kanal kistleri, lingual tiroid veya piramidal lob gibi yapısal anormalliklere yol açabilir. Hücresel farklılaşma ve olgunlaşma ise, tiroid 12. gebelik haftasında fonksiyonel olarak olgunlaşana kadar devam eder. Yaklaşık 30-35. haftalarda hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı fonksiyonel olarak aktif hale gelir (18).

2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi embriyolojik gelişimini tamamlamasının ardından fibröz bir kapsülle çevrili hale gelir. Fibröz kapsülden çıkan septalar ile tiroid bezinde lobülasyonlar ortaya çıkar (31). Bunlar aslında gerçek bir lobülasyon olmayıp psödolobülasyon olarak isimlendirilmektedir. Bu psödolobülasyonlar tiroid folliküllerinden oluşmaktadır. Folliküller tiroid hormonunun uyarısına bağlı olarak değişik çaplara sahiptir. Ayrıca bu lobüllerin 1 tanesinde yaklaşık 2-40 arasında tiroid follikülleri bulunmaktadır. Gelişimi tamamlanlamış tiroid dokusunda ise 3x106 follikül vardır. Tiroid dokusunun temel yapı taşı olan follikülün içerisinde kolloid dolu olmak üzere tek sıra küboidal-kolumnar epitel ve bu epitelide saran bazal membrandan oluştuğu görülmektedir. Bu oluşan follikül hücresine tirosit

denilmektedir (32). Tiroidin temel yapısı olan folliküllerde temel olarak 3 hücre bulunmaktadır. Bunlar foliküler hücreler-parafoliküler C hücreler ve oksifilik hücreler (hurtle)'dir (3).

2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezinin temel fonksiyonel birimi tiroid folikülüdür. Tiroid folikülünde kolloid protein agregatlarıyla dolu foliküler lümenin etrafında tek bir tabaka halinde tiroid foliküler hücreler vardır. Tiroid foliküler hücreleri polar özellikte olmakla beraber apikal membran foliküler membrana bitişiktir. Bazolateral membran ise dolaşım sistemi ve kapiller sistem ile ilişki içerisindedir. Tiroid sentezleyici hormon (TSH) bazolateral membranda bulunan TSH reseptörlerine bağlanmasının ardından adenilat siklaz aktive olur ve intrasellüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) artış gösterir ardından tiroid hormonu sentezlenmesini ve sekresyonunu aktif hale gelir. Bu süreç iyodür taşınması, tiroglobulin sentezi, tiroglobulinin iyodinasyonu ve tiroid hormonlarının salgılanmasını içeren bir yoldan meydana gelmektedir (34). TSH bağlanmasının ardından tiroid hormonunun sentezindeki ilk aşama NA+/I (NIS) taşıyıcısı aracılığıyla bazolateral membranın karşısına iyod transportudur. NIS bir sodyum bağımlı transport kanalıdır bu yüzden iyod sadece içeriye sodyum yükü ile transport olur (35). Transport edilen iyod tiroglobulin olarak isimlendirilen tiroid hormon glikoproteine kovalent bir şekilde bağlanır. Bu bağlanmadan foliküler lümen ile apikal membran arasında bulunan tiroidperoksidaz (TPO) enzimi sorumludur. Tiroglobulin molekülündeki tirozin molekülleri monoiyodotirozinleri (MITs) ve diiyodotirozinleri (DITs) oluşturmak için iyodinize edilir. Proteinlerin içerisine iyodun birleştirilmesi organifikasyon olarak isimlendirilmektedir. Biyoaktif olan tiroid hormonları 2 adet diiyodotirozinin (DITs) birleşmesiyle oluşan L-tiroksin (T4) olup 1 adet diiyodotirozinin (DITs), 1 adetmonoiyodotirozinin (MITs) birleşmesiyle oluşan triiyodotironin (T3) hormonudur. Bu birleşmeden sorumlu enzim tiroidperoksidaz (TPO) enzimidir. T4 veT3 foliküler lümenin içerisindeki kolloid yapıda tiroglobuline bağlı olarak kalır. Sağlıklı bireylerde tiroid hormonlarının büyük kısmı T4 olarak küçük bir miktarı ise (yaklaşık %20) T3 olarak depolanır. TSH sayesinde TSH reseptörlerinin uyarılması ile pinositoz yoluyla foliküler hücrelerin içerisine kolloidin geri alınması için sitoplazmik vesiküller oluşturulur. Bu

sitoplazmik veziküller lizozomlarla birleşir. Lizozomlarda T4 ve T3'ü tiroglobülinden ayıracak proteazlar mevcuttur. Ardından tiroid hormon transportu olan monokarboksilate trasnporter 8 (MCT8) tiroid bezinde üretilip tiroid bezinden dolaşıma T4 ve T3'ün transportunu sağlamaktadır (36). Tiroid hormon üretimi günlük 75 mcg ile 250 mcg arasında değişkenlik göstermektedir (37).

2.5. TİROİD NODÜLLERİ TANIM VE ETİYOLOJİSİ

Tiroid nodülü (TN), tiroid bezinde yer alan, çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, tiroid parankiminden ultrasonografi gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilebilen lezyonlardır. Amerikan Tiroid Derneği (ATA), tiroid nodülünü tiroid bezi içerisinde yer alan ayrı bir lezyon olarak tanımlamaktadır. Nodüller soliter, çoklu, kistik veya katı olabilir (38). Hastanın kendisi tarafından fark edilebileceği gibi, fizik muayene sırasında ya da herhangi bir görüntüleme tetkiki sırasında (boyun ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi, magnetik rezonans görüntüleme) insidental olarak da teşhis edilebilir. İnsidental saptanan nodüllerin önemi malignite riskinin normale göre daha yüksek olmasıdır. Toplum bazlı çalışmalarda insidental tiroid nodüllerine bağlı tiroid kanser sıklığı %1.6 olarak bulunmuştur. Tiroid bezinde saptanan nodüllerin %90'ından fazlası klinik olarak benign lezyonlar olmasına rağmen, tiroid nodülleri yaklaşık %4 ila %6.5 oranında tiroid kanserini temsil edebilmesinden ötürü önem arz etmektedir (39,40). Tiroid nodülündeki en önemli risk faktörlerinin başında iyonize radyasyon gelmektedir. Radyasyona maruz kalmış populasyonda yılda ortalama %2 oranında tiroid nodülü gelişebileceği gösterilmiştir. Tiroid nodülündeki artışa sebep olan diğer faktörler sigara, obezite (veya metabolik sendrom), alkol tüketimi, artan insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyeleridir. Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre ortalama 4 kat daha fazla görülür aynı zamanda iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan popülasyonda nodül varlığı artmaktadır (41). Fakat kanser oranı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha yüksektir (42). TN ile kendini gösteren hastalıklar benign nodüler guatr, basit veya hemorajik kistler, folliküler adenom, fokal tiroidit alanları, papiller karsinom, folliküler karsinom, hurthle hücreli karsinom, kötü diferansiye karsinom, medüller karsinom, anaplastik karsinom,

primer tiroid lenfoması, nadir primer maligniteler (Sarkom, teratom ve diğer tümörler), metastatik tümörlerdir (43).

2.6. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Ultrasonografi invaziv olmayan ve yan etkisi olmamasından ötürü tiroid bezinin görüntülemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde solid kistik nodül ayrımında, boyut saptanmasında ve aynı zamanda multisentrite tespitinde bilgi vermektedir. Tüm bunlara ek olarak ultrasonografi eko, yapı, şekil, sınırlar, kalsifikasyon varlığı ve vaskülarite gibi ultrasonografi tarafından saptanıp malignansi riski açısından faydalı bilgiler sağlamaktadır. Ultrasonografi aynı zamanda boyunda yer alan lenfadenopatilerin değerlendirilmesinde de faydalı bir görüntüleme aracıdır. Malignite ile ilişkili sonografik bulgular bulanık veya kötü tanımlanmış kenar bulgusu, halo yokluğu veya avasküler alan, irregüler, sferik veya uzun şekilli olması, solid eko yapısı, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, intranodüler veya hipervasküler patern, azalmış elastisite, patolojik lenf nodu varlığı olarak belirtilmektedir (44).

2.7. TİROİD NODÜLLERİNDE BİYOPSİ ENDİKASYONLARI

ATA tarafından, tiroid nodülleri ve farklılaşmış tiroid karsonumu (DTC) olan hastalar için yayınlanan kılavuz 2015 yılında güncellendi (8). Bu kılavuz ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapmak için geniş çapta kabul görmüş, modele dayalı bir risk sınıflandırma sistemini içermektedir. Bu klavuza göre yüksek şüphe veya orta düzeyde bir şüphe varsa 1 cm ve daha büyük nodüller için biyopsi önerilmektedir. Düşük şüphe var ise 1.5 cm veya daha büyük nodüller için biyopsi önerilmektedir. Daha düşük şüphe var ise 2 cm ve daha büyük nodüller için biyopsi yapılması önerilmektedir.

2017 yılında Amerikan Radyoloji Derneği (American College of Radiology (ACR) tarafından Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TI-RADS) olarak isimlendirilen tiroid kanserindeki sonografik risk sınıflama klavuzu güncellendi. ACR TI-RADS sonografik özelliklere göre tiroid nodüllerinin skorlama sistemi olarak tanımlanmaktadır. Bu özellikler kompozisyon, ekojenite, şekil, kenar düzenliliği ve ekojenik odakları içermektedir. Bu sistemde nodüller puan skoruna

göre iyi huylu (TR1), şüpheli değil (TR2), hafif şüpheli (TR3), orta derecede şüpheli (TR4), yüksek derecede şüpheli (TR5) olarak gruplara ayrılır. TR1 ve TR2 kategoriler İİAB ve ekstra bir görüntüleme yöntemi gerektirmez. TR3-4-5 nodüllere İİAB yapılması gerekir. TR3 kategorisinde olup 2.5 cm ve daha büyük nodüller, TR4 kategorisinde olup 1.5 cm ve daha büyük nodüller, TR5 kategorisinde olup 1 cm ve daha büyük nodüller İİAB için cutt-off değerlerdir (45). İİAB kriterlerini karşılamayan TR3 1.5 cm ve daha büyük nodüller, TR4 1 cm ve daha büyük nodüller, TR5 0.5 cm ve daha büyük nodüllerin ise ultrasonografi ile takip edilmesi önerilmektedir (46).

2.8. İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ (İİAB)

İİAB, malign ve benign tiroid nodüllerini ayırt etmek için kullanılan tanısal sitolojik bir testtir (8). İİAB multidisipliner bir ortamda gerçekleştirilen uygun maliyetli ve güvenilir bir test olarak kabul edilmektedir. Çeşitli ortamlarda (örn. basit klinik odası, işlem odası veya radyoloji odası) yapılabilir ve çoğunlukla yalnızca lokal anestezi gerektirir. İİAB prosedürü tipik olarak 25- 27'lik kalınlıktaki iğnenin 5-10 cc'lik basit bir şırıngaya takılması ile gerçekleştirilir. Lidokain uygulanmasından sonra iğne ultrason rehberliğinde yerleştirilir ve ucu tiroid nodülü içerisine yönlendirilir. Bir nodülden yeterli İİAB için 2 ila 5 arasında ayrı iğne örnekleri birleştirilir. İİAB riskleri nadirdir ve ağrı, enfeksiyon ve lokal morarmayı içermektedir. Yetersiz (%5-10) veya belirsiz (%20-30) biyopsi daha sonra tekrarlayan biyopsiyi veya cerrahi işlemi gerektirebilir (7).

2.9. BETHESDA SINIFLAMASI

Bethesda tiroid sitopatolojisini raporlama sistemi, sitopatologların tiroid ince iğne aspirasyonları için standartlaştırılmış, kategoriye dayalı bir raporlama sistemi kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Bu kategoriler;

1. Tanısal olmayan (yanlızca kist sıvısı, neredeyse tamamen asellüler örnek, pıhtılaşma artefaktı, kuruma artefaktı)

2. İyi huylu (Kolloid nodül, adenomatoid nodül, Hashimato tiroiditi, granülamatöz tiroidit gibi kronik lenfositik hastalıklar)
3. Önemi Belirsiz Atipi (Nükleer atipi veya diğer)
4. Foliküler Neoplazm (onkositik tip)
5. Malignite açısından şüpheli (Papiller tiroid karsinom, medüller tiroid karsinom şüphesi, lenfoma şüphesi, metastatik karsinom şüphesi)
6. Malign (Papiller tiroid karsinom, yüksek dereceli foliküler tiroid karsinom, anaplastik tiroid karsinom, skuamoz hücreli karsinom, karışık özellikler gösteren karsinom, metastatik malignite, non-hodgkin lenfoma ve diğer) olarak sınıflandırılmaktadır.

Kategorilerin her biri malignite riskini belirtmektedir (47).

2.10. TİROİD NODÜLLERİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER TESTLER

Tiroid nodüllerinde birçok moleküler test kullanılmaktadır. Bunlar arasında papiller tiroid karsinomunda (PTC) en yaygın olarak saptanan tüm BRAF mutasyonları arasındaki $BRAF^{V600E}$ mutasyonudur. $BRAF^{V600E}$ mutasyonunun prevalansı PTC subtiplerine bağlı olarak da değişmektedir. Tall-cell PTC'da (TC-PTC) en yüksek oranda pozitiflik saptanmaktadır (48). Onkositik PTC'da BRAF mutasyonları saptanabildiği gibi aynı zamanda bu kanser alt tipinde GRIM-19'un somatik ve germline mutasyonu bazı özel serili vakalarda bildirilmektedir (49).

PTC'da TERT promotor mutasyonları ise 2. en sık patolojik mutasyon olarak karşımıza çıkmaktadır ve bunlar PTC'da %10 sıklıkla görülmektedir (50). RET genini içeren füzyonlar PTC'da meydana gelebilir (51). PTC'da RET geninde meydana gelen füzyonların prevalansı çeşitli coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Sporadik tümörlerde CCDC6: RET, RET füzyonunun en yaygın şeklidir (%60-70) ve onu NCOA4: RET (%20-30) takip etmektedir. Radyasyonun neden olduğu papiller karsinom ile RET füzyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. Özellikle Çernobil nükleer kazasından etkilenen çocuklar arasında meydana gelen PTC'da NCOA4: RET'in en yaygın füzyon olarak görüldüğü

ardından CCDC6: RET geldiği bildirilmiştir (52). Aynı zamanda preop İİAB'de saptanan RAS mutasyonlarının ve PAX8: PPARG füzyonunun varlığı FTC olasılığını artırmaktadır (53). Ancak bu genetik olaylar foliküler adenomda (FA) ve PTC'nin kapsüllü foliküler varyantında karşılaşılan spesifik bir olay değildir. Şu anda ameliyat sonrası ortamda FTC tanısında moleküler patolojinin herhangi bir rolü yoktur.

Anaplastik tiroid karsinomu (ATC), az farklılaşmış tiroid karsinomu veya iyi farklılaşmış (papiller ve foliküler) tiroid karsinomlarıyla karşılaştırıldığında daha karmaşık moleküler değişikliklere sahiptir. ATC'lerde çok çeşitli genetik değişiklikler bulunur. RAS (%10-50) ve BRAF (%10-50) mutasyonları erken moleküler olaylardır. TP53 (%40-80) ve TERT (%30-75) promoter mutasyonları ve PIK3CA-PTEN-AKT-mTOR yolunun düzensizliği geç olaylar olarak saptanan en yaygın genetik değişikliklerdir. Kodlanmayan RNA'ları içeren epigenetik modifikasyonlar da patogenezde rol oynamaktadır (54).

2.11. BRAF TESTİ

BRAF, MAPK sinyal yolunun bir parçası olan serin/treonin kinazdır (55). $BRAF^{V600E}$ ise aktive olan bir somatik mutasyondur. $BRAF^{V600E}$ mutasyonları immünohistokimyasal olarak güvenilir bir şekilde tespit edilebilir. $BRAF^{V600E}$ düzeyi melanomda terapötik açıdan anlamlıdır (56). Büyük kısmı BRAF'ın 15. eksonunda 1799 pozisyonundaki timin'in adenin'e dönüşümüne bağlı meydana gelirken küçük bir kısmı ise BRAF'ın (V600E2) 15. eksonunda 1798 ve 1799 pozisyonlarındaki 2 adet adenin'in eklenmesinin silinmesinden kaynaklanmaktadır. Her iki mutasyon da antikor tarafından tespit edilen aynı $BRAF^{V600E}$ proteiniyle sonuçlanır. İmmünohistokimyasal açıdan tespit edilirken melanin pigmenti ve hemosiderin kahverengi kromojeni taklit edebilir bu da ağır pigmentli lezyonların yorumlanmasını zorlaştırabilir. Boyanmadaki farklılıklar nekroz, arşivde saklama süresi ve daha önce dondurulmuş kesite bağlı olabilir (57). $BRAF^{V600E}$ immünohistokimyası kolorektal karsinom, papiller tiroid karsonumu ve melanomdaki $BRAF^{V600E}$ mutasyonlarına karşı duyarlı ve spesifiktir (58). $BRAF^{V600E}$ mutasyonu papiller tiroid karsinomunda yüksek risk faktörleriyle ilişkilidir (59). İmmünohistokimyasal olarak $BRAF^{V600E}$ pozitif boyanan hastalıklar papiller tiroid karsinomlarının %40-50'si, zayıf

diferansiye tiroid karsinomlarının %15'i, anaplastik tiroid karsinomlarının %20-60'ı (60-62) olarak saptanmıştır.

2.12. TİROİD NODÜLLERİNDE TAKİP AMELİYAT KRİTERLERİ VE AMELİYAT TEKNİKLERİ

Sitolojik olarak benign nodüller veya sonografik olarak şüpheli olup biyopsi kriterlerini karşılamayan nodüller takip edilebilir. Takip kriterleri değişken olup klinik, radyolojik ve sitolojik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. ATA kılavuzuna göre sitolojik olarak benign olup yüksek şüpheli sonografik bulguları olan tiroid nodülleri 12 ay içinde ultrason ve İİAB ile kontrol edilmelidir. Orta veya düşük şüpheli sonografik özellikleri olan benign nodüller ise 12 ay içinde ultrason ya da İİAB ile kontrol edilmelidir (özellikle büyüme meydana gelir ise). İki kez ultrason eşliğinde yapılan İİAB sonucu benign gelen nodüllerin ise malignite olasılığı son derece düşüktür. Bu nedenle bu nodüller sürekli takip gerektirmezler (63). İİAB'si yapılmayan nodüller ise belli aralıklarla ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. ATA kılavuzuna göre yüksek şüpheli nodüllerin 6-12 ay, orta/düşük şüpheli nodüllerin 12-24 ay ve çok düşük şüpheli nodüllerin ise 24 aydan daha uzun aralıklarla ultrasonografi tekrarı ile takip edilmesi önerilmektedir (8). Sonografik takiplerde yeni şüpheli sonografik özellik saptanması veya nodülde büyüme olması (%50 den fazla volüme artışı veya 2 boyutta %20'lik artış saptanması) durumunda İİAB tekrarlanması gerekmektedir. Geçmişte tiroid nodüllerinin yönetiminde temel dayanağı olmasına rağmen iyatrojenik hipertiroidizmin olası zararlarından ötürü artık tiroid hormonunun TSH-baskılayıcı dozda uygulanması tavsiye edilmemektedir (64). Sitolojik olarak benign nodüllerin ameliyat kriterleri; hiperfonksiyonel tek veya multipl nodül varlığı, büyük guatr ile birlikte kozmetik sorunların varlığı, bası semptomlarının varlığı ve benign sitolojiye rağmen güçlü bir şekilde malignite durumundan şüphelenilmesidir (65). Tirotoksikoz ortamında hiperfonksiyonel tiroid nodülleri soliter veya multipl toksik nodüler hastalık olarak ortaya çıkabilir. Cerrahi tedavi toksik nodüller için ana tedavi yöntemleridir. Radyoiyot tedavisi (I131) ise tüm otonom işlev gören tiroid dokusunu ortadan kaldırmaya yönelik bir tedavi şeklidir ve genellikle yaşlı, medikal komorbiteleri olan cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalara uygulanır. Cerrahi olarak lobektomi, totale yakın

tiroidektomi ve total tiroidektomi uygulanmaktadır. Tiroid lobektomisine (soliter toksik nodül nedeniyle) karşı total/totale yakın tiroidektomi (toksik nodüler guatr nedeniyle) radyoiyot ablasyon tedavisine dirençli vakalarda daha etkili ve kesin bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay **(*Tarih: 20.02.2024, Onay no: E-48670771-514.99-237222286*)** ile Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yapıldı**.** Bu çalışma prospektif gözlemsel olarak yapıldı. ClinicalTrials kaydı yapılarak **NCT06539702** numarası ile onaylandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında desteklenmiştir (***Proje Tarih-no: 29.01.2024-2024/048***). Bu çalışmaya 01/01/2016-30/06/2024 tarihleri arasında Bethesda 3 (AUS/FLUS) sitoloji nedeniyle total tiroidektomi/lobektomi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar tiroidektomi patolojilerinin malign ve benign olmasına göre 2 gruba ayrıldı.

Grup B: Benign patoloji

Grup M: Malign patoloji

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Preoperatif hemogramlarında Ortalama Platelet Volümü (MPV), Nötrofil/lenfosit Oranı (NLR), Platelet/Lenfosit Oranı (PLR) ve Lenfosit/Monosit Oranı (LMR) hesaplanarak kaydedildi. Preoperatif Bethesda III sitoloji tespit edilen nodül boyutları kaydedildi. Tiroidektomi sonrası preoperatif AUS/FLUS sitolojisi olan nodüllerin patolojik inceleme sonucu tespit edilen boyutları kaydedildi. Malign sitoloji olan hastalar papiller tiroid karsinom (PTC), Foliküler Tiroid Karsinom (FTC) olarak ayrıldı ve tümör boyutları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan tiroidektomi materyali malign rapor edilen hastalardan bilimsel çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan bilimsel çalışma onayı alındı. Bu hastaların 21'inin preoperatif sitolojilerinde BRAF moleküler testi çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 -75 yaş arasındaki hastalar
2. Preoperatif FNAC sonucu Bethesda III tespit edilip tiroidektomi kararı verilen hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. 18 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar
2. Ek olarak kronik sistemik hastalığı (diyabetus mellitus, romatoid artrit, kronik karaciğer hastalığı vb.) olanlar
3. Preoperatif Bethesda III FNAC ile birlikte başka odakta tespit edilmiş malignitesi olan hastalar
4. Tiroidektomi sonrası Bethesda III sitolojik sonucu olan nodül dışındaki başka bir odakta malignite tespit edilmesi
5. Preoperatif hemogram sonuçlarına ulaşılamaması
6. BRAF testi için bilimsel çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar.

Primer sonlanım noktası

1. Preoperatif Bethesda 3 sitoloji tespit edilen hastalarda preoperatif hemogram parametrelerinin malignite riskini öngörmeye yardımcı olup olmayacağının ve prediktif değerinin ortaya konulmasıdır.
2. Preoperatif Bethesda 3 sitoloji tespit edilip Tiroidektomi materyali malign tespit edilen hastalarda preoperatif BRAF moleküler testinin malignite için prediktif değerinin ortaya konulması

Sekonder sonlanım noktası

1. Preoperatif hemogram parametrelerinin malign tümör boyutları ile korelasyon gösterip göstermediğinin ortaya konulması
2. AUS/FLUS sitolojilerde malignite insidansının belirlenmesine katkı sağlanması
3. Hemogram parametreleri için cut-off değerinin ortaya konulabilmesi

BRAF Moleküler Test Yöntemi: Çalışmada 1 adet BRAF V600 mutasyon tespit kiti (AmoyDx®, Singapur) kullanıldı. Her numune önce BRAF Taq DNA Polimeraz ve V600 Reaksiyon Karışımı ile santrifüjlendi. Ardından her numune

başına 17.5 µL V600 Reaksiyon karışımına 0.2 µL BRAF Taq DNA Polimeraz olacak şekilde V600 reaksiyon karışımı ve BRAF Taq DNA Polimerazı steril bir tüpe aktarıldı ve çözelti karıştırılarak santrifüjlendi. Oluşturulan karışık çözeltinin 17.5 µl'si uygun PCR tüplerine aktarıldı. PCR tüplerine 2.5 µL numune DNA, 2.5 µL BRAF karışık standart (STD) veya 2.5 µL ddH2O (şablonsuz kontrol, NTC) eklenerek PCR tüpleri kapatıldı. Ardından PCR tüpleri real-time PCR cihazına yerleştirildi ve real-time PCR uygulandı. PCR deneylerinde floresan sinyal miktarının gözlemlenebilmesi için gereken minimum değer yani CT (cycle threshold) değeri ölçülerek de BRAF testi pozitif yada negatif olarak ortaya konuldu. CT değeri için kısaca reaksiyondan anlamlı bir okuma almaya başlanılan nokta denilmektedir. Sonuçlarda CT değeri 26'dan küçük ise pozitif kabul edildi. 26-28 arasında ise hesaplama yapıldı (örneğin cq değerinden eksternal kontrol cq değerini çıkartıldı ve bu değer 10'a eşit veya küçük ise yine pozitif kabul edildi), 28'e eşit veya büyük ise negatif olarak kabul edildi.

İstatiksel analiz: Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanıldı (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki grup sürekli değişken arasındaki ilişki Mann Whitney u testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare (veya uygun yerlerde Fisher Exact test, Yates süreklilik düzeltmesii) ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. İstatistik analizler MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2023) programı ile gerçekleştirildi.

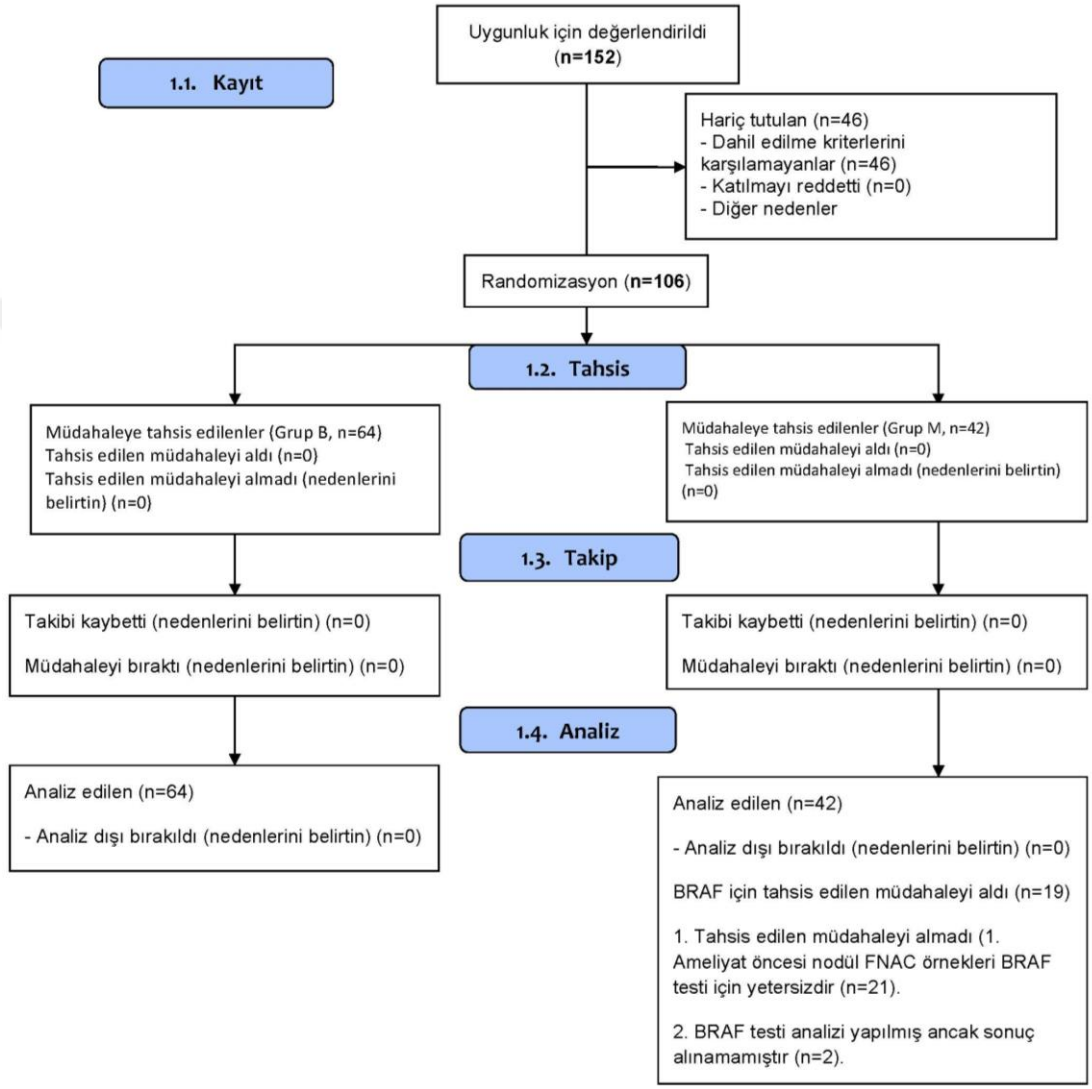
Örneklem Büyüklüğü: Malign ve benign gruplar arasında referans makalede kabul edilen farkın etki büyüklüğünün (effect size=1.04) fark kabul edilmesi öngörülerek %80 Power, alfa anlamlılık seviyesi 0.05 için örneklem büyüklüğü toplam 26 vaka olarak hesaplandı (6).

4. BULGULAR

Bu çalışmada 18-75 yaş arası toplam 152 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 32'si kronik sistemik hastalığı, 8'i FNAC yapılan nodülden başka odakta ve 6'sı multisentrik karsinom tespit edilmesi nedeniyle toplam 46'sı çalışma dışı bırakıldı. Toplam 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan patoloji sonucu malignite tespit edilen tüm hastaların sitoloji preperatları incelendi ve toplam 21 hastanın preperatlarının BRAF moleküler test çalışılması için uygun olduğu tespit edildi. Bu 21 hastanın 2'sinde BRAF testi çalışılamadığı için 19 hastanın BRAF sonuçları çalışmaya dahil edildi. Hastaların Consort diyagramı Şekil 1'de gösterildi.

CONSORT
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT 2010 Akış Diyagramı



Şekil 1. Hastaların Consort diyagramı.

Çalışmadaki toplam 106 hastanın patoloji sonuçlarına göre 42'si Grup M, 64'ü ise Grup B'ye dahil edildi. Çalışmamızda Bethesda 3 sitoloji ile ameliyat edilen hastalarda malignite oranı %39.6 olarak tespit edildi. Malignite tespit edilen hastaların preoperatif FNAC sitolojilerinde BRAF testi çalışılabilme oranı %45.2 olarak hesaplandı. BRAF testi çalışılabilen 19 hastada BRAF test pozitiflik oranı %5.3 olarak hesaplandı.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; Grup M'deki hastaların 32'si kadın, 10'u erkek, Grup B'deki hastaların 45'i kadın, 19'u erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.659). Grup M'deki hastaların ortalama yaşı 48.7±13.1, Grup B'deki hastaların ortalama yaşı ise 51.3±11.3 olarak hesaplandı. İki grup arasında ortalama yaş açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.277). Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.

	Grup M (n=42)	**Grup B (n=64)**	**p**
Cinsiyet			0.659[1]
Kadın	32 (76.2)	45 (70.3)	
Erkek	10 (23.8)	19 (29.7)	
Yaş			0.277[2]
Ort±SS	48.7±13.1	51.3±11.3	
Med (min-max)	49 (20-73)	50 (29-79)	

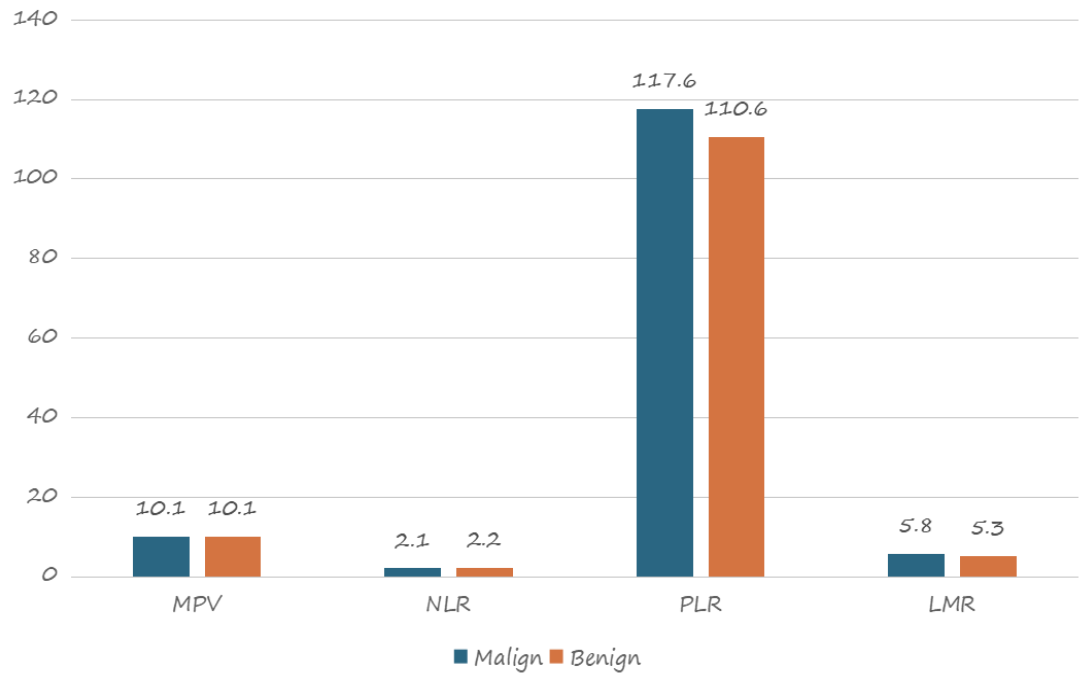
[1] Süreklilik düzeltmesi, [2] Student t testi
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*

Hastaların preoperatif hemogram parametreleri incelendiğinde; Grup M ortalama MPV değeri 10.1±1.2, Grup B ortalama MPV değeri 10.1±1, Grup M ortalama NLR değeri 2.1±1.3, Grup B ortalama NLR değeri 2.2±1.6, Grup M ortalama PLR değeri 117.6±45.8, Grup B ortalama PLR değeri 110.6±35.6, Grup M ortalama LMR değeri 5.8±2.2, Grup B ortalama LMR değeri 5.3±1.8 tespit edildi. İki grup arasında ortalama MPV, NLR, PLR, LMR değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; p=0.963, p=1.000, p=0.831, p=0.179). Hastaların preoperatif hemogram parametreleri Tablo 2 ve Grafik 1'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların preoperatif hemogram parametreleri.

	Grup M (n=42)	Grup B (n=64)	p
MPV			0.963[1]
Ort±SS	10.1±1.2	10.1±1	
Med (min-max)	10.2 (7.8-12.4)	10.1 (7.9-12.3)	
NLR			1.000[2]
Ort±SS	2.1±1.3	2.2±1.6	
Med (min-max)	1.8 (0.9-8.1)	1.9 (0.7-11.2)	
PLR			0.831[2]
Ort±SS	117.6±45.8	110.6±35.6	
Med (min-max)	107.7 (56.7-260.7)	107.8 (10.4-250.7)	
LMR			0.179[1]
Ort±SS	5.8±2.2	5.3±1.8	
Med (min-max)	5.5 (2-11.8)	5 (1.7-9.1)	

[1] *Student t testi,* [2] *Mann-Whitney U*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*
MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.



MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.

Grafik 1. Hastaların preoperatif hemogram parametreleri.

Preoperatif hemogram parametreleri iki grup arasında yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında; 15-55 yaş grubunda iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; p=0.770, p=0.914, p=0.886, p=0.585). ≥56 yaş grubunda iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; p=0.650, p=0.939, p=0.508, p=0.236). Yaş gruplarına göre preoperatif hemogram parametreleri Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Yaş gruplarına göre preoperatif hemogram parametreleri.

Yaş 18-55	**Malign**	**Benign**	**p**
MPV			0.770
Ort±SS	10.2±1.2	10.1±1.2	
Med (min-max)	10.2 (7.8-12.4)	9.9 (7.9-12.3)	
NLR			0.914
Ort±SS	2.2±1.4	2.0±0.9	
Med (min-max)	1.9 (1.0-8.1)	1.9 (0.7-5.3)	
PLR			0.886
Ort±SS	121.7±47.6	116.8±33.5	
Med (min-max)	110 (56.7-260.7)	114.4 (10.4-204.0)	
LMR			0.585
Ort±SS	6±2.5	5.5±1.9	
Med (min-max)	5.3 (2.5-11.8)	5.4 (2-9.1)	
Yaş ≥56			
MPV			0.650
Ort±SS	9.9±1.0	10.1±0.9	
Med (min-max)	10.1 (7.9-11.7)	10.2 (8-11.7)	
NLR			0.939
Ort±SS	1.9±1.0	2.4±2.2	
Med (min-max)	1.6 (0.9-4.8)	1.5 (0.8-11.2)	
PLR			0.508
Ort±SS	109.0±42.1	100.9±37.2	
Med (min-max)	105.3 (62.1-227.5)	94.9 (48.2-250.7)	
LMR			0.236
Ort±SS	5.4±1.5	4.9±1.4	
Med (min-max)	5.8 (2.0-7.7)	4.7 (1.7-7.6)	

***Mann Whitney u test*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*

Preoperatif hemogram parametreleri iki grup arasında cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; kadınlarda iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; p=0.796, p=0.975, p=0.669, p=0.710). Erkeklerde de iki grup arasında iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; 0.505, p=0.980, p=0.765, p=0.582). Her iki grup arasında cinsiyet açısından preoperatif hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Cinsiyet açısından preoperatif hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

	Kadın			**Erkek**		
	Grup B (n=45)	**Grup M (n=32)**	**p**	**Grup B (n=19)**	**Grup M (n=10)**	**p**
MPV			0.796			0.505
Ort±SS	10.0±1.1	10.1±1.3		10.2±0.8	10±0.5	
Med (min-max)	9.8 (7.9-12.3)	10.1 (7.8-12.4)		10.2 (8-11.6)	10.2 (9.1-10.7)	
NLR			0.975			0.980
Ort±SS	2.1±1.1	2.1±1.4		2.5±2.4	2.0±0.9	
Med(min-max)	1.9 (0.7-5.3)	1.8 (0.9-8.1)		1.7 (1.1-11.2)	1.9 (1-3.7)	
PLR			0.669			0.765
Ort±SS	110.6±34.2	122.8±50		110.7±39.7	102±25.6	
Med (min-max)	109.8 (10.4-204)	109.2 (62.1-260.7)		104.7 (75.7-250.7)	101.8 (56.7-141)	
LMR			0.710			0.582
Ort±SS		5.9±2.2		4.4±1.2	5.4±2.5	
Med (min-max)		5.8 (2-11.8)		4.5 (1.7-6.4)	4.9 (2.5-11.7)	

**Mann-Whitney U test*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*
MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.

Grup M içinde papiller ve foliküler karsinom açısından karşılaştırıldığında; preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; p=0.448, p=0.425, p=0.228, p=0.923). Grup M içinde papiller ve foliküler karsinom açısından preoperatif hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Papiller ve foliküler karsinom açısından preoperatif hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

	PTC (n=37)	**FTC (n=5)**	**p**
MPV			0.448
Ort±SS	10±1.1	10.5±1.4	
Med (min-max)	10.1 (7.8-12.4)	10.4 (9.1-12.4)	
NLR			0.425
Ort±SS	2.2±1.3	1.8±1.1	
Med (min-max)	1.9 (0.9-8.1)	1.4 (1.1-3.7)	
PLR			0.228
Ort±SS	121.1±47.4	92.7±21.6	
Med (min-max)	113.2 (62.1-260.7)	102.5 (567-110)	
LMR			0.923
Ort±SS	5.7±2.1	6.3±3.2	
Med (min-max)	5.4 (2-11.8)	5.8 (3.8-11.7)	

**Mann-Whitney U test*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*
***PTC:** Papiller tiroid karsinom, **FTC**: Foliküler tiroid karsinom.*
MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.

Grup M içinde tümör boyutları ile preoperatif ortalama hemogram parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; PTC tespit edilen hastalarda preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri ile tümör boyutu arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla; 0.026-0.878, 0.084-0.62, 0.099-0.572, -0.109-0.522). FTC tespit edilen hastalarda preoperatif ortalama MPV, NLR, PLR değerleri ile tümör boyutu arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla; 0.359-0.553, 0.564-0.322, 0.667-0.219). Ortalama LMR ile tümör boyutu arasında ise **negatif, kuvvetli ve istatiksel olarak anlamlı** korelasyon tespit edildi (**-0.975-0.005**). Grup M içinde PTC ve FTC tespit edilen hastalarda preoperatif

hemogram parametreleri ile tümör boyutu arasındaki korelasyon Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Tümör boyutu ile preoperatif hemogram parametreleri arasındaki korelasyon.

R,p	PTC	FTC
MPV x Tm boyutu	0.026-0.878	0.359-0.553
NLR x Tm boyutu	0.084-0.62	0.564-0.322
PLR x Tm boyutu	0.099-0.572	0.667-0.219
LMR x Tm boyutu	-0.109-0.522	**-0.975-0.005**

MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı,
LMR: Lenfosit/monosit oranı.
Tm: Tümör.

Preoperatif nodül boyutları açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında ortalama nodül boyutları açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.204). Preoperatif ortalama nodül boyutları Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Preoperatif ortalama nodül boyutları.

	Grup M (n=42)	Grup B (n=64)	p
Preoperatif nodül boyutları (mm)			0.204
Ort±SS	25.1±13.2	22±13.1	
Med (min-max)	22.5 (8-60)	20.5 (4-62)	

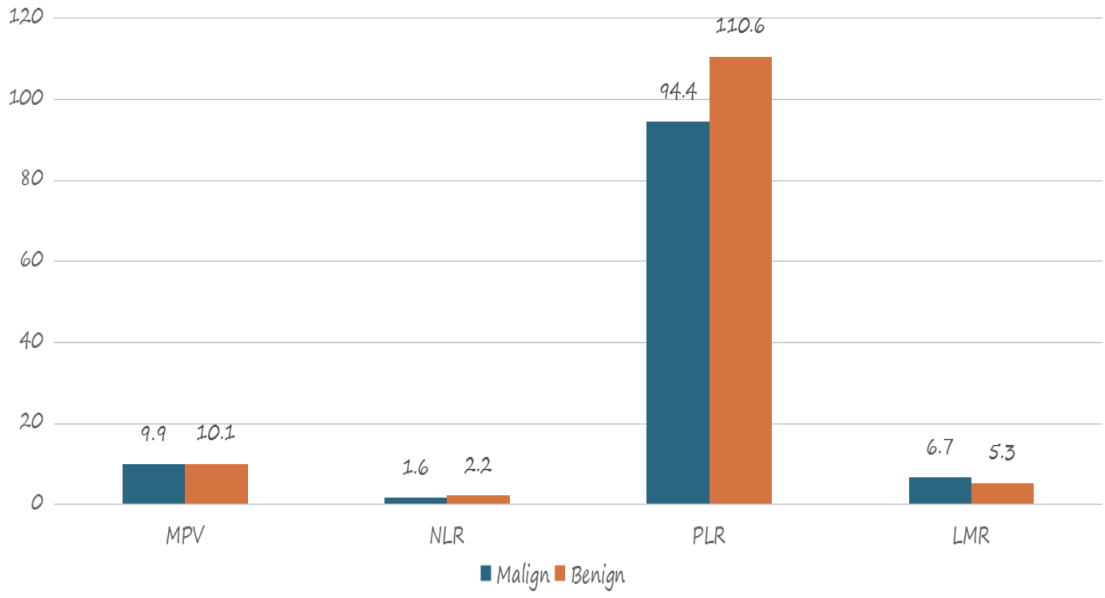
**Mann-Whitney U test*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*

Grup M içinde tümör boyutuna göre preoperatif ortalama hemogram parametreleri incelendiğinde; tümör boyutu ≤10 mm olan hastalarda; iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, PLR, NLR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.810, p=0.222, p=0.133). Ortalama LMR değeri ise Grup M'de istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (**p=0.040**). Tümör boyutu ≤10 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8 ve Grafik 2'de gösterildi.

Tablo 8. Tümör boyutu ≤10 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tümör boyutu ≦10mm	**Grup M (n=11)**	**Grup B (n=17)**	**p**
MPV			0.810
Ort±SS	9.9±1	10.1±1	
Med (min-max)	10.2 (8.4-11.3)	10.1 (7.9-12.3)	
NLR			0.222
Ort±SS	1.6±0.5	2.2±1.6	
Med (min-max)	1.5 (1-2.5)	1.9 (0.7-11.2)	
PLR			0.133
Ort±SS	94.4±29.4	110.6±35.6	
Med (min-max)	92.3 (56.7-141.3)	107.8 (10.4-250.7)	
LMR			**0.040**
Ort±SS	6.7±2.1	5.3±1.8	
Med (min-max)	6.2 (4.4-11.7)	5 (1.7-9.1)	

***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*
MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.



MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.

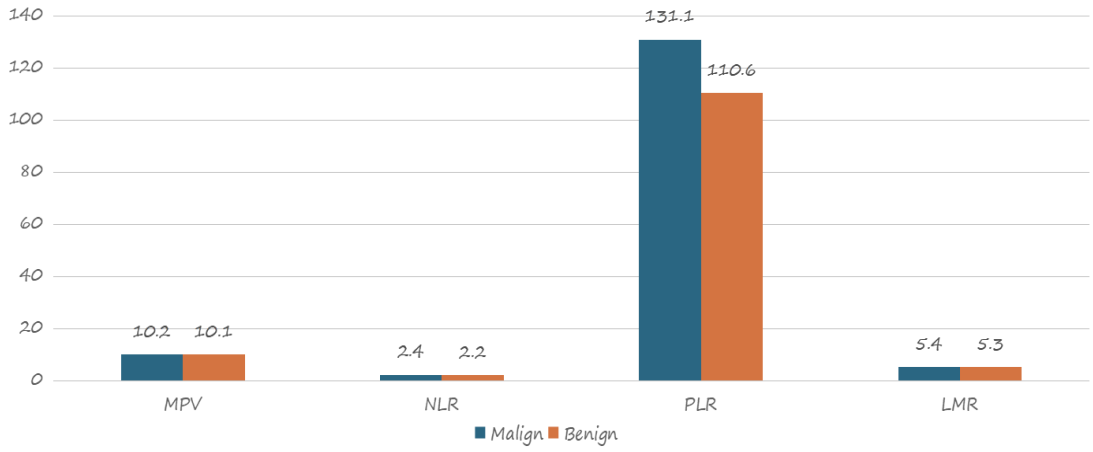
Grafik 2. Tümör boyutu ≤10 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tümör boyutu 10-40 mm olan hastalarda; iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, PLR, NLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.824, p=0.316, p=0.100, p=0.909). Tümör boyutu 10-40 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9 ve Grafik 3'te gösterildi.

Tablo 9. Tümör boyutu 10-40 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tümör boyutu 10-40mm	**Grup M (n=22)**	**Grup B (n=39)**	**p**
MPV			0.824
Ort±SS	10.2±1.3	10.1±1	
Med (min-max)	10.2 (7.8-12.4)	10.1 (7.9-12.3)	
NLR			0.316
Ort±SS	2.4±1.5	2.2±1.6	
Med (min-max)	2 (0.9-8.1)	1.9 (07-11.2)	
PLR			0.100
Ort±SS	131.1±48	110.6±35.6	
Med (min-max)	120.7 (63.8-260.7)	107.8 (10.4-250.7)	
LMR			0.909
Ort±SS	5.4±2	5.3±1.8	
Med (min-max)	5.2 (2.5-9.5)	5 (1.7-9.1)	

**Mann-Whitney U test*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*
MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.



MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.

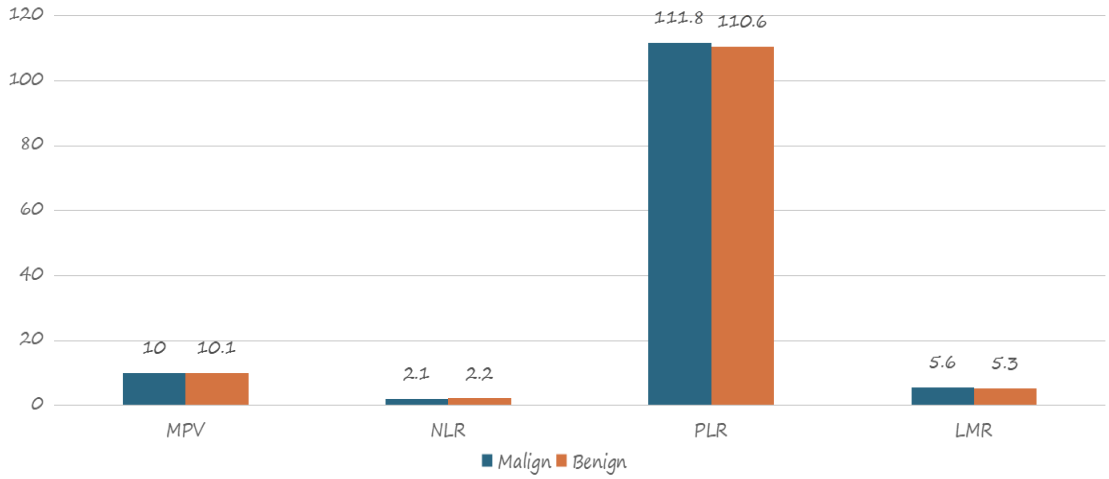
Grafik 3. Tümör boyutu 10-40 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tümör boyutu ≥40 mm olan hastalarda; iki grup arasında preoperatif ortalama MPV, PLR, NLR ve LMR değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.960, p=0.775, p=0.563, p=0.926). Tümör boyutu ≥40 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Tümör boyutu ≥40 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tümör boyutu ≥40mm	**Grup M (n=9)**	**Grup B (n=8)**	**p**
MPV			0.960
Ort±SS	10±1.2	10.1±1	
Med (min-max)	10 (7.9-12.4)	10.1 (7.9-12.3)	
NLR			0.775
Ort±SS	2.1±1.3	2.2±1.6	
Med(min-max)	1.7 (1-4.8)	1.9 (0.7-11.2)	
PLR			0.563
Ort±SS	111.8±47.8	110.6±35.6	
Med(min-max)	102.5 (62.1-227.5)	107.8 (10.4-250.7)	
LMR			0.926
Ort±SS	5.6±2.8	5.3±1.8	
Med(min-max)	5.4 (2-11.8)	5 (1.7-9.1)	

**Mann-Whitney U test*
***Ort**: Ortalama, **SS**: Standart sapma, **Med**: Median, **min**: minimum, **max**: maksimum.*
MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.



MPV: Ortalama platelet volümü, **NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** Platelet/lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit/monosit oranı.

Grafik 4. Tümör boyutu ≥40 mm olan hastalarda iki grup arasındaki preoperatif ortalama hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada iki grup arasında preoperatif MPV değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.963). Grup M içinde FTC tespit edilen hastalarda ortalama tümör boyutu ile ortalama LMR değeri arasında negatif, kuvvetli ve istatiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (**R.p=-0.975-0.005**). Grup M içinde tümör boyutu ≤10 mm olan hastaların ortalama LMR değeri Grup B'ye göre göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (**p=0.040**).

Tiroid nodüllerinde AUS/FLUS sitolojisi heterojen ve tam olarak tanımlanamamış sitolojik bulgulardır. Bu nedenle bu sitolojik bulgulara sahip tiroid nodülü olan hastaların yönetimi oldukça tartışmalıdır (5). Bethesda sisteminde belirtilen kriterler kullanıldığında tiroidektomi yapılan hastalarda kanser riski %6-48, ortalama risk ise %16 olarak bildirilmektedir. AUS/FLUS tiroid nodüllerinde malignite riski (ROM) %5-15 oranında bildirilmektedir (8). Bu durum Bethesda 3 sitolojisi nedeni ile gereksiz tiroidektomi yapılması sonucunu doğurmaktadır. Bu da tedavi maliyetlerinde ve cerrahiye sekonder komplikasyon risklerinde artışa sebebiyet vermektedir. Bu nedenle özellikle Bethesda 3 sitolojik tanısı almış tiroid nodüllerinin tanı ve takibinde kullanılabilecek güvenilir parametrelere gereksinim duyulmaktadır (9). Bu çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak Bethesda 3 sitolojik tanısı ile tiroidektomi yapılan hastalarda malignite oranı %39.6 tespit edildi. Li ve ark. (66) tarafından 138 AUS/FLUS TN üzerinde yapılan çalışmada malignite oranı %69.6 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada bildirilen oran literatürdeki çalışmaların ve çalışmamızda tespit edilen oranın oldukça üzerindedir. Bu farklılığın sebebi coğrafik farklılıklara, diyette iyot eksikliği ve kullanılan moleküler test yöntemine bağlı olabilir.

Literatürde Bethesda 3 sitolojilerde tek başına $BRAF^{V600E}$ moleküler testinin spesifitesinin %99 olduğu ancak maligniteyi dışlamak için sensitivitesinin oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (8). Li ve ark. (66) tarafından yapılan çalışmada ise $BRAF^{V600E}$ moleküler testinin sensitivitesi %69.6, negatif prediktif değeri ise %60.6 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada AUS/FLUS nodüllerin %48.6'sında $BRAF^{V600E}$ mutasyonu tespit edilirken çalışmamızda ise bu çalışma sonuçlarından farklı olarak

$BRAF^{V600E}$ moleküler test pozitifliği oldukça düşük olup %5.3 olarak hesaplandı. Bunun coğrafik farklılığa, iyot eksikliğine ve test ölçüm yöntemine bağlı olabileceği düşünülmektedir. ATA kılavuzunda Bethesda 3 sitolojilerde moleküler test yapılması önerilmekle birlikte kanıt düzeyi oldukça düşüktür (8). Çalışmamızdaki BRAF moleküler testi çalışılan hasta sayısı az olmakla birlikte, literatürdeki çalışmalarda Bethesda 3 sitolojilerde BRAF moleküler testinin sensitivitesinin düşük olması ve çalışmamızda elde edilen sonuca göre de pozitiflik oranının oldukça düşük olması dikkate alındığında tek başına BRAF moleküler testinin hasta yönetimine katkı sağlamayacağı düşünülmektedir. Ayrıca hasta başı test maliyetinin 2381 TL olması nedeniyle de maliyet etkin değildir.

Literatürde preoperatif hemogram parametrelerinin tiroid nodüllerin malign ve benign ayrımında kullanılabileceğine dair çalışmalar olmakla birlikte sonuçlar oldukça tartışmalıdır (10,12). Özellikle Bethesda 3 sitolojik bulgularda kullanımı ile ilgili İngilizce literatürde sadece 1 çalışma bulunmaktadır (6). Preoperatif hemogram parametrelerinin kanser, kronik hastalıklar ve subakut inflamatuvar hastalıklar gibi sistemik inflamatuvar durumlarda biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (6). Bostan ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada AUS/FLUS sitolojisi olan tiroid nodüllerinde NLR değerlerinde anlamlı bir artış olduğu, MPV ve PLR değerlerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. NLR değerlerinde anlamlı yükseklik olmasına rağmen sensitivitesinin düşük olması sebebi ile zorlu AUS/FLUS sitolojilerinde klinisyenlere sınırlı düzeyde katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise MPV, NLR, PLR ve LMR değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bostan ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada NLR için cut-off değeri 2.24 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda malign grupta ortalama NLR değeri belirtilen cut-off değerinin altında olup, 2.1 olarak hesaplandı. Preoperatif hemogram parametrelerin, sistemik inflamatuvar süreçlerde biyomarker olarak kullanılabileceği dikkate alındığında hastalarda TN dışında sistemik bir hastalık durumunda da bu markerların değişiklik göstermesi muhtemeldir. Literatürdeki çalışmalarda ve çalışmamızda hastaların ek kronik hastalık durumu tam olarak değerlendirilmediğinden elde edilen sonuçların değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların kronik hastalık durumu yalnızca sistemdeki anamnez kayıtlarından değerlendirildiğinden ve

anamnez kayıtlarındaki eksiklikler olabileceğinden sonuçlarda buna bağlı değişiklikler olabileceği düşünülmektedir. Hu ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda da tiroid nodüllerinde hemogram parametrelerinden PLR, NLR ve LMR'nin maligniteyi değerlendirmede biyomarker olarak kullanılabileceğini dair bir sonuç ortaya konulamamıştır. Bu nedenle sistemik inflamatuvar durumlarda değişkenlik gösterebilen hemogram parametrelerinin TN'lerinde malignite açısından biyomarker olarak kullanılabilmesi oldukça tartışmalıdır.

Tiroid hormonlarının kemik iliğinde hematopoezisin regülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Literatürdeki çalışmalarda hipotiroid ve hipertiroidinin lökopeni, nötropeni ve trombositopeni riskini arttırdığı bildirilmektedir (11, 68,70). Bu nedenle tiroid nodüllerinde hemogram parametrelerin malignite biyobelirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılmasında hastaların ötiroid olmasının dikkate alınması oldukça önemlidir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ameliyat öncesi TSH değerlerinin normal sınırlarda olmasına dikkat edildi. Kutlutürk ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada tiroid karsinom hastalarında subklinik hipertiroidi fazında MPV değerlerinin yüksek olduğu ve bu durumun kardiyovasküler komplikasyon riskini artırabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada NLR ve PLR değerlerinde ise anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir. Çalışmamızda tüm hastaların preoperatif ötiroid fazdaki hemogram parametreleri incelendiğinden hipotiroid veya subklinik hipertiroidi fazındaki hemogram değerleri ile ilgili bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Hemogram parameterlerinden lenfositlerin genel olarak bağışıklık sisteminin temel hücresi olup immün modülatör ve antikarsinojen ajanlar olarak kabul edilmektedir. Ancak monositlerin kanser üzerindeki etkileri tartışmalı olup kanser öncüsü veya antikarsinojen olabilecekleri belirtilmektedir (71). Wen ve ark. (72.) tarafından yapılan çalışmada yüksek LMR'nin ≥55 yaş üzeri hastalarda ileri TNM (T4a/T4b veya M1) için prediktör bir faktör olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda bu çalışma sonuçlarından farklı olarak 56 yaş ve üzeri hastalarda da iki grup arasında LMR açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı çalışmada ≥5.45 LMR değerinin ileri TNM için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (72).

Çalışmamızda ise Grup M ortalama LMR değeri 5.8 olup Wen ve ark. (72) tarafından bildirilen çalışmadaki değerin üzerinde olmasına rağmen Grup B'ye göre istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda bu çalışmanın aksine ≤10 altındaki tümörlerde ortalama LMR değeri 6.7±2.1 tespit edilmiş olup Grup B'ye göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ≤10 mm nodül sitolojisi Bethesda 3 tespit edilen hastalarda LMR değerinin yüksek olmasının maligniteyi ön görmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. ATA klavuz önerisine göre 1 cm altındaki nodüllerde lenf nodu metastazı olan hastalar dışında FNA endikasyonu bulunmamaktadır. Ayrıca aile tiroid kanser öyküsü, çocukluk döneminde eksternal ve/veya iyonize radyasyon maruziyeti, tiroid kanseri nedeniyle lobektomi öyküsü ve PET/CT tutulumu olan hastalarda da 1 cm altındaki nodüllerde FNAC düşünülebileceği bildirilmektedir (73). Ancak klinik pratikte klinisyenler tarafından ATA klavuzunda belirtilen özellikler dışındaki sonografik olarak yüksek risk kriterlerine sahip 1 cm altındaki nodüllerde de FNA sitolojisi yaptırılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar dikkate alındığında ≤10 mm tiroid nodüllerinde FNAC kararı verilmesinde LMR değerlerinin kullanılabileceğini düşündürmektedir. Wen ve ark. (72) tarafından yapılan çalışmada yüksek LMR ileri TNM ile ilişkilendirilmesine rağmen literatürdeki çalışmaların çoğunda düşük LMR değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (74-76). Ancak gerçek mekanizma net olarak ortaya konulamamıştır (71). Bu nedenle LMR'nin diferansiye tiroid kanserlerini ön görmede biyobelirteç olarak kullanılabilmesi hala tartışmalıdır. Literatürde belirsiz tiroid nodül sitolojilerinde preopratif LMR değerleri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Literatürde tiroid kanserlerinde LMR'nin prognostik değeri ile ilgili çalışmalar bulunmakta olup sonuçları tartışmalıdır. Çalışmamızdaki sonuçlar ≤10 mm altındaki Bethesda 3 sitolojilerde LMR yüksekliğinin malignite için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalarda düşük LMR'nin kötü prognostik faktör olduğunun belirtilmesi ve ATA klavuz önerilerinde <10 mm tiroid nodüllerinde FNA endikasyonu olmadığı dikkate alındığında çalışmamızda LMR ile ilgili elde edilen sonuçların klinik pratiğe katkı sağlamayacağı kanaatindeyiz. Ancak ATA klavuzunda belirtilen yüksek risk

kriterlerine sahip hastalarda, ≤10 mm nodüllerde LMR değerlerinin biyopsi kararı vermede klinisyenlere sınırlı düzeyde katkı sağlayabilir.

MPV'nin tümör değerlendirilmesinde kritik öneme sahip olabileceği bildirilmektedir (71). MPV'nin de tiroid kanserleri için biyobelirteç olarak kullanılması oldukça tartışmalıdır. Literatürdeki bazı çalışmalarda MPV yüksekliğinin tiroid malignitesi için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (10, 72, 77, 78). Bu çalışmaların bazılarında cut-off değeri bildirilmemiş olup Sit ve ark. (77) tarafından yapılan çalışmada MPV için cut-off değeri 8.25, Baldane ve ark. (78) tarafından yapılan çalışmada ise 7.81 olarak rapor edilmiştir. Li ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada ise MPV değerinin>9.4 olmasının nüks açısından riskli olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine Bethesda 3 sitolojilerde ortalama MPV değerlerinde malign ve benign grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ayrıca çalışmamızda hem malign hem de benign grupta ortalama MPV değerleri 10.1 fL olarak tespit edilmiş olup literatürdeki çalışmalarda belirtilen cut-off değerinin oldukça üstündedir. Bazı çalışmalarda ise bizim çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olarak MPV değerinin tiroid malignitesi için biyobelirteç olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir (12, 14, 15). Bethesda 3 sitolojilerde preoperatif hemogram parametreleri ile ilgili yapılan tek çalışmada da (6) ortalama MPV değerlerinde bizim çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olarak istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürdeki çalışmalar ve bu çalışma sonuçları dikkate alındığında MPV değerinin tiroid hastalıklarında malign-benign ayrımında ve Bethesda 3 sitolojilerde malignite biyobelirteci olarak kullanılması tartışmalıdır. Ayrıca literatürdeki çalışmalardaki hastaların farklı etnik ve coğrafik özelliklere sahip olması, çalışmaların retrospektif olması, sonuçların birbiri ile uyumlu olmaması, ek sistemik hastalık varlığında değişkenlik göstermesi ve güvenilir bir cut-off değerinin ortaya konulamaması dikkate alındığında preoperatif MPV değerlerinin klinik pratikte tiroid maligniteleri için biyobelirteç olarak kullanılamayacağı kanaatindeyiz. Ancak literatürde malign benign ayrımı için preoperatif hemogram parametreleri ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte Bethesda 3 sitolojilerde çok az çalışma olması dikkate alındığında Bethesda 3 sitolojilerde kullanımı ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda PLR'nin tiroid maligniteleri için biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ile ilgili çalışmalardaki sonuçlar da diğer hemotolojik parametreler gibi tartışmalıdır. Huang ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmada yüksek PLR değerlerinin rekürrens riskini arttırdığı bildirilmektedir. Lee ve ark. (80) tarafından yapılan çalışmada ise 45 yaş altı hastalarda yüksek PLR değerinin rekürrens hastalık için risk faktörü olduğu bildirilmiş ve ortalama PLR değeri 145.7 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise bu çalışma sonuçlarından farklı olarak hem 18-55 yaş grubundaki hastalarda hem de yaş ayrımı olmaksızın iki grup arasında ortalama PLR değeri malign grupta daha yüksek olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Kim ve ark. (81) tarafından yapılan çalışmada da kadın hastalarda yüksek PLR değerinin lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve ortalama PLR değeri 135.6 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise malign grupta kadın hastalarda ortalama PLR değeri erkek hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte bu çalışmanın aksine istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yüksek PLR değerinin tiroid kanser rekürrensi veya lenf nodu metastazı ile ilişkilendirildiği çalışmalarda PLR değeri için bir cut-off değeri ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda ise Grup M ortalama PLR değeri Grup B'ye göre daha yüksek olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda Grup M'deki ortalama PLR değeri 117.6 tespit edilmiş olup yüksek PLR ile ilişkilendirilen çalışmalardaki ortalama PLR değerlerinin oldukça altındadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürdeki bu çalışmaların aksine PLR'nin Bethesda 3 sitolojilerinde malignite için biyobelirteç olarak kullanılamayacağını ortaya koymaktadır. Li ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada ise bu çalışmaların aksine düşük PLR değerinin tiroid kanser rekürrensi için potensiyal risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada ≤128.1 PLR değerinin rekürrens riskini>128.1'e göre yaklaşık 3 kat arttırdığı belirtilmiştir.

NLR de hematolojik inflamatuvar parametrelerden biri olup malignitelerde biyobelirteç olarak kullanılması ile ilgili çalışmalardaki sonuçlar diğer hemogram parametreler gibi tartışmalıdır (71). Huang ve ark. (79) ve Han ve ark. (82) tarafından yapılan çalışmalarda yüksek preoperatif NLR değerleri yüksek rekürrens, Gong ve ark. (83), He ve ark. (84) ve Chae ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmalarda yüksek lenf nodu metastazı, Kim ve ark. (86) tarafından yapılan

çalışmada ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Kim ve ark. (86) tarafından yapılan çalışmada ≥1.5 NLR değeri düşük 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Bostan ve ark. (6) tarafından Bethesda 3 sitolojilerde yapılan çalışmada NLR değerinin malign grupta yüksek olduğu ancak sensitivitesinin düşük olması nedeniyle klinik karar vermede faydalı olamayacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine malign grupta NLR değeri benign gruba göre daha düşük tespit edildi. Ancak istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda Bethesda 3 sitolojilerde preoperatif NLR değerinin malignite için biyobelirteç olarak kullanılamayacağı kanaatindeyiz. Chen ve ark. (87) tarafından yapılan çalışmada ise düşük NLR değeri yüksek rekürrens ile ilişkilendirilmiştir. Ancak sensitivite değeri düşük olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada NLR için OR değeri 1.596 olarak rapor edilmiştir. Kim ve ark. (88) ve Shin ve ark. (89) tarafından yapılan çalışmalarda ise çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olarak NLR değerinin tiroid malignitelerinde biyobelirteç olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda NLR değerleri ile ilgili sonuçların birbiri ile uyumsuz olması ve güvenilir bir cut-off değeri ortaya konulmaması ve çalışma sonuçlarımız dikkate alındığında preoperatif NLR değerinin tiroid kanserleri için biyobelirteç olarak kullanılmayacağı kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın limitasyonları, hasta sayısının az olması, retrospektif olması, yaş aralığının geniş olması, ek sistemik hastalık varlığı ile ilgili kayıtlardaki eksiklikler ve $BRAF^{V600E}$ moleküler testinin yalnızca malign grupta çalışılabilmesidir.

6. SONUÇLAR

Bethesda 3 tiroid nodül sitolojilerde ameliyat kararı ile ilgili net bir konsensus bulunmamaktadır. Bu nedenle preoperatif maligniteyi tespit etmek için biyobelirteç olarak kullanılabilecek parametreler ile ilgili arayışlar devam etmektedir. Tiroid malignite biyobelirteci olarak preoperatif hemogram parametrelerinin kullanılabilmesi için çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak bu sonuçlar oldukça tartışmalıdır. Bethesda 3 sitolojiler ile ilgili ise literatürde 1 çalışma olup NLR'nin malignite tespit edilen hastalarda yüksek olduğu ancak düşük sensitivite nedeniyle klinik pratikte karar vermeye fazla yardımcı olamayacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda ≤10 mm Bethesda 3 sitolojilerde LMR yüksekliğinin malignite için biyobelirteç olarak kullanılabileceği tespit edildi. Ancak ≤10 mm tiroid nodüllerinde özel durumlar dışında biyopsi endikasyonu olmadığından klinik pratiğe katkısının sınırlı olacağı kanaatindeyiz. Sadece ATA kılavuzunda belirtilen risk kriterleri varlığında ≤10 mm tiroid nodüllerinde biyopsi kararı verilmesinde klinisyenlere yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz. ATA klavuz önerisinde Bethesda 3 sitolojilerde moleküler testlerin yapılması önerilmekle birlikte çalışmamızda malign grupta $BRAF^{V600E}$ moleküler testini pozitiflik oranı çok düşük tespit edildiğinden tek başına $BRAF^{V600E}$ moleküler test çalışmasının maligniteyi öngörmede yeterli olmadığı ve maliyet etkin olmadığı sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Acar S, Ercetin C, Sahbaz NA, Tutal F, Yapalak Y, Cosan F, Erbil Y. Hemodynamic Instability during Thyroidectomy in Graves' Disease. J Invest Surg. 2022 Mar;35(3):627-631. doi: 10.1080/08941939.2021.1914785. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33908335.

2. Chew CR, Chin SL, Lam T, Drosdowsky A, Chan STF, Chin-Lenn L. How does thyroidectomy for benign thyroid disease impact upon quality of life? A prospective study. ANZ J Surg. 2020;90(12): E177-E182. doi:10.1111/ans.16342.

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313949.

4. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. BMJ. 2013 Aug 27;347: f4706. doi: 10.1136/bmj.f4706. PMID: 23982465.

5. Alqahtani SM, Altalhi BA, Alalawi YS, Al-Sobhi SS. Is the nodule location a predictive risk factor for cancer in AUS/FLUS thyroid nodules? A retrospective cohort study. Asian J Surg. 2024 Jun;47(6):2574-2578. doi: 10.1016/j.asjsur.2024.02.096. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38418321.

6. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, Hepsen S, Akhanli P, Duger H, Ucan B, Kizilgul M, Ozturk Unsal I, Ozbek M, Cakal E. The predictive value of hematologic parameters in the risk of thyroid malignancy in cases with atypia/follicular lesion of undetermined significance. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Aug;279(8):4077-4084. doi: 10.1007/s00405-021-07248-9. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35006341.

7. Cibas ES, Ali SZ (2017) The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 27:1341–1346.

8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.

9. Bakkar S, Al-Omar K, Donatini G, et al. Postoperatively determined high-risk histopathologic features in papillary thyroid carcinoma initially eligible for thyroid lobectomy: a game changer. Endocrine. 2021;74(3):611-615. doi:10.1007/s12020-021-02788-w.

10. Bayhan Z, Zeren S, Ozbay I, et al. Mean Platelet Volume as a Biomarker for Thyroid Carcinoma [published online ahead of print, 2015 Jul 10]. Int Surg. 2015; doi:10.9738/INTSURG-D-15-00123.1.

11. Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Count, Neutrophil/ Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in the Euthyroid, Overt Hypothyroid and Subclinical Hyperthyroid Phases of Papillary Thyroid Carcinoma. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019;19(6):859-865. doi:10.2174/1871530319666190206125545.

12. Yildiz S, Eker E, Ozturk M, Alay M. A comparison of haemogram parameters of patients with thyroid papillary cancer and nodular goiter in Van, Turkey. J Pak Med Assoc. 2019;69(11):1642-1646. doi:10.5455/JPMA.301839.

13. Yu YJ, Li N, Yun ZY, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer. Neoplasma. 2017;64(4):594-598. doi:10.4149/neo_2017_414.

14. Dincel O, Bayraktar C. Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary thyroid carcinoma. Bratisl Lek Listy. 2017;118(3):153-155. doi:10.4149/BLL_2017_030.

15. Yaylaci S, Tosun O, Sahin O, et al. Lack of Variation in Inflammatory Hematological Parameters between Benign Nodular Goiter and Papillary Thyroid Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(4):2321-2323. doi:10.7314/apjcp.2016.17.4.2321.

16. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725888.

17. İşgör A., Anatomi, Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi, İşgör A., Editor. 2000, Avrupa Tıp: İstanbul. 515-540.

18. Sadler GP CO. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Principles of Surgery. 7th ed. ed: McGraw-Hill; 1999.

19. Moore KL., The Neck, Clinically Oriented Anatomy, Moore KL., Editor. 1992, Williams & Wilkins: Baltimore. 783-852.

20. Skandalakis JE, Skandalakis PN. Anatomy of the Thyroid Gland. In: Skandalakis LJ. Surgecal Anatomy and Tecnıcue. New York: McGraw-Hill, 1995: 11-97.

21. Keith LM. Neck. In: Arthur FD. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Toronto: ST Comp, 1995: 1030-1.

22. Skandalakis J E, Carlson GW., Colbom GL., Neck, in Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery, Skandalakis JE, Editor. 2004, Paschalidis Medical Publications. 1-116.

23. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin North Am. 2004 Jun;84(3):849-74. doi: 10.1016/j.suc.2004.01.006. PMID: 15145239.

24. Cummings CW. Thyroid Anatomy. In: Otolaryngology- Head and Neck Surgery, 3rd ed. St. Louis, M0. Mosby;1998:2445-49.

25. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Head, Neck, and Neuroanatomy (THIEME Atlas of Anatomy). 3th ed. Stefan C, editor. Thime; 2014. 592 p.

26. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. Ann Surg. 2004 Jul;240(1):18-25. doi: 10.1097/01.sla.0000129357.58265.3c. PMID: 15213613; PMCID: PMC1356369.

27. Schwartz S, Brunicardi F, Billiar T, Brandt M, Dunn D, Hunter J, et al. Schwartz's principles of surgery: self-assessment and board review: McGraw-Hill Professional, 2006.

28. Schwartz SI, Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, et al. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. Newyork; 2014. 2069 p.

29. Allen E, Fingeret A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021. Anatomy, Head and Neck, Thyroid.

30. Chintamani. "Friend or Foe" of a Thyroid Surgeon? -the Tubercle of Zuckerkandl. Indian J Surg. 2013 Oct;75(5):337-8. doi: 10.1007/s12262-013-0973-6. PMID: 24426472; PMCID: PMC3824766.

31. L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley . Basic Histology p:395-402.

32. İşgör A. Tiroit. Uludağ M, editor. Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 1050 p.

33. İşgör A, editor. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahi Tedavisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000.

34. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012 Sep;122(9):3035-43. doi: 10.1172/JCI60047. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945636; PMCID: PMC3433956.

35. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, Ginter CS, Carrasco N. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev. 2003 Feb;24(1):48-77. doi: 10.1210/er.2001-0029. PMID: 12588808.

36. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters--functions and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2015 Jul;11(7):406-17. doi: 10.1038/nrendo.2015.66. Epub 2015 May 5. Erratum in: Nat Rev Endocrinol. 2015 Sep;11(9):506. doi: 10.1038/nrendo.2015.113. Erratum in: Nat Rev Endocrinol. 2015 Dec;11(12):690. doi: 10.1038/nrendo.2015.186. PMID: 25942657.

37. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res. 2001;56 Suppl 1:74-81. doi: 10.1159/000048140. PMID: 11786691.

38. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Acta Med Indones. 2016 Jul;48(3):247-257. PMID: 27840362.

39. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. JAMA. 2015 Mar 3;313(9):926-35. doi: 10.1001/jama.2015.0956. PMID: 25734734.

40. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):329-49. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.002. PMID: 22443979; PMCID: PMC3575959.

41. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. Am Fam Physician. 2003 Feb 1;67(3):559-66. PMID: 12588078.

42. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med. 1992 Oct;93(4):363-9. doi: 10.1016/0002-9343(92)90164-7. PMID: 1415299.

43. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2020.

44. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. World J Surg. 2008 Jul;32(7):1253-63. doi: 10.1007/s00268-008-9494-z. PMID: 18311500.

45. Hoang JK, Middleton WD, Farjat AE, Langer JE, Reading CC, Teefey SA, Abinanti N, Boschini FJ, Bronner AJ, Dahiya N, Hertzberg BS, Newman JR, Scanga D, Vogler RC, Tessler FN. Reduction in Thyroid Nodule Biopsies and Improved Accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. Radiology. 2018 Apr;287(1):185-193. doi: 10.1148/radiol.2018172572. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29498593.

46. Koseoglu Atilla FD, Ozgen Saydam B, Erarslan NA, Diniz Unlu AG, Yilmaz Yasar H, Ozer M, Akinci B. Does the ACR TI-RADS scoring allow us to safely avoid unnecessary thyroid biopsy? single center analysis in a large cohort. Endocrine. 2018 Sep;61(3):398-402. doi: 10.1007/s12020-018-1620-6. Epub 2018 May 9. PMID: 29744655.

47. Ali SZ, VanderLaan PA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 3rd ed. Springer: New York, NY, USA; 2023.

48. Soares P, Póvoa AA, Melo M, Vinagre J, Máximo V, Eloy C, Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Molecular Pathology of Non-familial Follicular Epithelial-Derived Thyroid Cancer in Adults: From RAS/BRAF-like Tumor Designations to Molecular Risk

Stratification. Endocr Pathol. 2021 Mar;32(1):44-62. doi: 10.1007/s12022-021-09666-1. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651322.

49. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, Amaro T, Barbosa AP, Preto A, Harach HR, Williams D, Sobrinho-Simões M. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. Br J Cancer. 2005 May 23;92(10):1892-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6602547. PMID: 15841082; PMCID: PMC2361763.

50. Zhao L, Wang L, Jia X, Hu X, Pang P, Zhao S, Wang Y, Wang J, Zhang Y, Lyu Z. The Coexistence of Genetic Mutations in Thyroid Carcinoma Predicts Histopathological Factors Associated With a Poor Prognosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Nov 3; 10:540238. doi: 10.3389/fonc.2020.540238. PMID: 33240806; PMCID: PMC7682272.

51. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12(4):192-202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26868437.

52. Mitsutake N, Saenko V. Molecular pathogenesis of pediatric thyroid carcinoma. J Radiat Res. 2021 May 5;62(Supplement_1): i71-i77. doi: 10.1093/jrr/rraa096. PMID: 33978172; PMCID: PMC8114219.

53. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ulisse S, Baldini E, Giannini R, Miccoli P, Antonelli A, Basolo F. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. Gland Surg. 2018 Aug;7(Suppl 1): S19-S29. doi: 10.21037/gs.2017.11.07. PMID: 30175060; PMCID: PMC6107603.

54. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? Endocr Pathol. 2021 Mar;32(1):63-76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33543394; PMCID: PMC7960587.

55. Karreth FA, DeNicola GM, Winter SP, Tuveson DA. C-Raf inhibits MAPK activation and transformation by B-Raf(V600E). Mol Cell. 2009 Nov 13;36(3):477-86. doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.017. PMID: 19917255.

56. Cui Y, Guadagno TM. B-Raf(V600E) signaling deregulates the mitotic spindle checkpoint through stabilizing Mps1 levels in melanoma cells. Oncogene. 2008 May 15;27(22):3122-33. doi: 10.1038/sj.onc.1210972. Epub 2007 Dec 10. PMID: 18071315.

57. Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G, Pusch S, Mechtersheimer G, Zentgraf H, von Deimling A. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. Acta

Neuropathol. 2011 Jul;122(1):11-9. doi: 10.1007/s00401-011-0841-z. Epub 2011 Jun 3. PMID: 21638088.

58. Long GV, Wilmott JS, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, Kefford RF, von Deimling A, Scolyer RA. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. Am J Surg Pathol. 2013 Jan;37(1):61-5. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826485c0. PMID: 23026937.

59. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6373-9. doi: 10.1210/jc.2005-0987. Epub 2005 Sep 20. PMID: 16174717.

60. Na JI, Kim JH, Kim HJ, Kim HK, Moon KS, Lee JS, Lee JH, Lee KH, Park JT. VE1 immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in thyroid carcinoma: a review of its usefulness and limitations. Virchows Arch. 2015 Aug;467(2):155-68. doi: 10.1007/s00428-015-1773-0. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25894433.

61. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, Rubinstein JC, Choi M, Kiss N, Nelson-Williams C, Mane S, Rimm DL, Prasad ML, Höög A, Zedenius J, Larsson C, Korah R, Lifton RP, Carling T. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. Hum Mol Genet. 2015 Apr 15;24(8):2318-29. doi: 10.1093/hmg/ddu749. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25576899; PMCID: PMC4380073

62. Ghossein RA, Katabi N, Fagin JA. Immunohistochemical detection of mutated BRAF V600E supports the clonal origin of BRAF-induced thyroid cancers along the spectrum of disease progression. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8): E1414-21. doi: 10.1210/jc.2013-1408. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23775351; PMCID: PMC6287446.

63. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, Kim EK. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. Radiology. 2010 Jan;254(1):292-300. doi: 10.1148/radiol.2541090460. Epub 2009 Dec 17. PMID: 20019136.

64. Papaleontiou M, Haymart MR. INAPPROPRIATE USE OF SUPPRESSIVE DOSES OF THYROID HORMONE IN THYROID NODULE MANAGEMENT: RESULTS FROM A NATIONWIDE SURVEY. Endocr Pract. 2016 Nov;22(11):1358-1360. doi: 10.4158/1934-2403-22.11.1358. PMID: 27893292; PMCID: PMC5432134.

65. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF

ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. Endocr Pract. 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL. PMID: 27167915.

66. Li Q, Yang L, Lv J, Xu L, Zhang M, Li S. The combination of BRAFV600E mutation and Chinese Thyroid Imaging Reporting and Data System is helpful in the management of AUS/FLUS thyroid nodules. Endocrine. 2022 Dec;78(3):507-516. doi: 10.1007/s12020-022-03176-8. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36152114.

67. Hu Y, Shen Y, Xia E, Hirachan S, Bhandari A, Jin Z. Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Together With the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Predicting the Malignancy of the Thyroid Nodule in Patients Complicated With Type 2 Diabetes. Clin Med Insights Oncol. 2023 Sep 21; 17:11795549231199920. doi: 10.1177/11795549231199920. PMID: 37744427; PMCID: PMC10515547.

68. Bashir H, Bhat MH, Farooq R, Majid S, Shoib S, Hamid R, Mattoo AA, Rashid T, Bhat AA, Wani HA, Masood A. Comparison of hematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. Med J Islam Repub Iran. 2012 Nov;26(4):172-8. PMID: 23482519; PMCID: PMC3562538.

69. Iddah MA, Macharia BN, Ng'wena AG, Keter A, Ofulla AV. Thryroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at moi teaching and referral hospital, Western kenya. ISRN Endocrinol. 2013 Apr 15; 2013:385940. doi: 10.1155/2013/385940. PMID: 23691348; PMCID: PMC3649456.

70. Franchini M, Montagnana M, Manzato F, Vescovi PP. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. Semin Thromb Hemost. 2009 Apr;35(3):288-94. doi: 10.1055/s-0029-1222607. Epub 2009 May 18. PMID: 19452404.

71. Cai Y, Zhao L, Zhang Y, Luo D. Association between blood inflammatory indicators and prognosis of papillary thyroid carcinoma: a narrative review. Gland Surg. 2024 Jun 30;13(6):1088-1096. doi: 10.21037/gs-24-72. Epub 2024 Jun 25. PMID: 39015725; PMCID: PMC11247593.

72. Wen W, Wu P, Li J, Wang H, Sun J, Chen H. Predictive values of the selected inflammatory index in elderly patients with papillary thyroid cancer. J Transl Med. 2018 Sep 21;16(1):261. doi: 10.1186/s12967-018-1636-y. PMID: 30241494; PMCID: PMC6151008.

73. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with

thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110. Erratum in: Thyroid. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: Thyroid. 2010 Jun;20(6):674-5. PMID: 19860577.

74. Yokota M, Katoh H, Nishimiya H, Kikuchi M, Kosaka Y, Sengoku N, Watanabe M, Yamashita K. Lymphocyte-Monocyte Ratio Significantly Predicts Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. J Surg Res. 2020 Feb; 246:535-543. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.034. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31711613.

75. Kim K, Pak K, Kim IJ, Kim M, Kim BH, Lee BJ, Kim SJ. Lymphocyte-to-monocyte ratio prior to radioiodine ablation in low- and intermediate-risk, papillary thyroid cancer. Endocrine. 2020 Nov;70(2):364-371. doi: 10.1007/s12020-020-02328-y. Epub 2020 May 5. PMID: 32372305.

76. Li C, Li J, Li S, Zhao Y, Liu G, Du R, Dionigi G, Liang N, Sun H. Prognostic significance of inflammatory markers LMR, PLR, MPV, FIB in intermediate-and high-risk papillary thyroid carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 18; 13:984157. doi: 10.3389/fendo.2022.984157. PMID: 36060974; PMCID: PMC9434795.

77. Sit M, Aktas G, Ozer B, et al. Mean platelet volume: an overlooked herald of malignant thyroid nodules. Acta Clin Croat. 2019;58(3):417-420. doi:10.20471/acc.2019.58.03.0.

78. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(7):2671-2674. doi:10.7314/apjcp.2015.16.7.2671.

79. Huang Y, Liu Y, Mo G, Zhou T, Hou Q, Shi C, Jiang Q, Lv Y. Inflammation Markers Have Important Value in Predicting Relapse in Patients with papillary thyroid carcinoma: A Long-Term Follow-Up Retrospective Study. Cancer Control. 2022 Jan-Dec; 29:10732748221115236. doi: 10.1177/10732748221115236. PMID: 35833862; PMCID: PMC9290143

80. Lee KH, Seok EY, Kim EY, Yun JS, Park YL, Park CH. Different prognostic values of individual hematologic parameters in papillary thyroid cancer due to age-related changes in immunity. Ann Surg Treat Res. 2019 Feb;96(2):70-77. doi: 10.4174/astr.2019.96.2.70. Epub 2018 Jan 30. PMID: 30746354; PMCID: PMC6358596.

81. Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, Ahn KH, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, Kim SS, Kim YK, Kim IJ. Association of the Preoperative Neutrophil-to-ymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological Characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. Endocrinol Metab (Seoul). 2015

Dec;30(4):494-501. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.494. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26354491; PMCID: PMC4722404.

82. Han SW, Kang SY, Kim SK, et al. Clinical Significance of Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. Korean J Endocr Surg 2014; 14:184-9.

83. Gong W, Yang S, Yang X, Guo F. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. Clinics (Sao Paulo). 2016 Jul;71(6):311-4. doi: 10.6061/clinics/2016(06)04. PMID: 27438563; PMCID: PMC4930667.

84. He C, Lu Y, Wang B, He J, Liu H, Zhang X. Development and Validation of a Nomogram for Preoperative Prediction of Central Compartment Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Type 2 Diabetes Mellitus. Cancer Manag Res. 2021 Mar 17; 13:2499-2513. doi: 10.2147/CMAR.S300264. PMID: 33762845; PMCID: PMC7982555.

85. Chae IH, Kim EK, Moon HJ, et al. Preoperative High Neutrophil-Lymphocyte Ratio May Be Associated with Lateral Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancers. Int J Thyroidol 2018; 11:41-8.

86. Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, Lee YJ, Hong SC, Ha WS, Choi SK, Jung EJ. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. Endocrine. 2014 Aug;46(3):526-31. doi: 10.1007/s12020-013-0089-6. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24272600.

87. Chen W, Wei T, Li Z, Gong R, Lei J, Zhu J, Huang T. Association of the Preoperative Inflammation-Based Scores with TNM Stage and Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective, Multicenter Analysis. Cancer Manag Res. 2020 Mar 11; 12:1809-1818. doi: 10.2147/CMAR.S239296. PMID: 32210623; PMCID: PMC7073431.

88. Kim HB, Lee HS, Kim SW, et al. Clinical Value of Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastasis. International Journal of Thyroidology 2017; 10:89-95.

89. Shin Y, Cho JY, Lee Y, et al. Clinical Meaning of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)in Papillary Thyroid Carcinoma. Korean Journal of Endocrine Surgery 2016; 16:31-5.