

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KANSERİ VE NODÜLER GUATR İLE RDW
PARAMETRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şule YILMAZ

TRABZON 2018

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KANSERİ VE NODÜLER GUATR İLE RDW
PARAMETRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şule YILMAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa KOÇAK

TRABZON 2018

TEŞEKKÜR

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Mustafa Koçak'a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Eğitimimize ve hastalarımıza birlikte emek verdiğimiz, acı tatlı pek çok anıyı paylaştığımız sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Birlikte asistanlık hayatına başladığım, desteklerini her zaman hissettiğim, beraber gülüp ağladığım, yol arkadaşlarım ve dostlarım Dr. Eda Ulusoy, Dr. Esra Aşık, Dr. Gülşah Erbölükbaş ve Dr. Handan Alemdağ'a,

Bu süreç boyunca sabrı ve bana duyduğu güvenle destekçim olan, hep yüzümü güldüren çok sevgili biricik eşim Dr. Sabri Yılmaz ve en büyük mutluluk kaynağım oğlum Yağız Emre'ye,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim değerlilerim annem Zehra Sarıtaş, babam Adnan Sarıtaş, abim Bayram Sarıtaş, ablam Betül Sarıtaş ve yeğenlerim Zehra ve Nevfel Adnan'a sonsuz şükranlarımı sunarım...

Şule YILMAZ

ÖZET

Tiroid Papiller Kanseri ve Nodüler Guatr ile RDW Parametresi Arasındaki İlişki

Endokrin sistemin en sık görülen malignitesi tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanseri (PTC) ise tiroid kanserinin en yaygın görülen formudur ve epitelyal tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Tiroid kanseri insidansı son yıllarda artma eğilimindedir. Bu durum daha küçük boyuttaki kanserlerin tespiti, bilinen ya da bilinmeyen risk faktörlerine maruziyetin artışıyla açıklanabilir.

Bu çalışmada sıklığı artan bir malignite olan tiroid papiller kanser için tanı açısından yararlı olabilecek pratik, rutin kullanılan testlerle elde edilebilen bir parametre olan, eritrosit dağılım genişliği ölçüsü (Red Cell Distribution Width, RDW) değerinin kullanılabilirliğini test etmeyi amaçladık. Bu amaçla Ocak 2010-Mayıs 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde total tiroidektomi operasyonu yapılmış ve patolojik olarak papiller/foliküler tiroid kanseri veya nodüler guatr tanısı almış 753 olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi. Başka sebeplerle hastaneye başvuran 50 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak çalışmaya kabul edildi ve gruplar arasında hemogram parametleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda RDW değerinin, nodüler guatrlı bireylerde, papiller kanserli birey grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Literatüre bakıldığında, aksine olarak RDW değerinin papiller kanserli bireylerde, nodüler guatrlı bireylere göre yüksek saptandığı ya da anlamlı farklılığın saptanmadığı çalışmalar mevcuttur. Bu durum örneklem eksikliğinden ya da çalışmaya dahil edilen bireylerin bölgesel ve kişisel farklılıklarından kaynaklanabilir. Bu durumu açıklamak için örneklem sayısının fazla olduğu daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, Kanser, Diferansiye, Nodüler guatr, RDW

SUMMARY

Relationship Between Thyroid Papillary Cancer and Nodular Goiter and RDW Parameter

The most common malignancy of the endocrine system is thyroid cancer. Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common form of thyroid cancer and accounts for approximately 80% of epithelial thyroid cancer. The incidence of thyroid cancer tends to increase in recent years. This may be explained by the detection of smaller-sized cancers by exposure to known or unknown risk factors.

In this study, we aimed to test the usability of erythrocyte distribution width (RDW), a parameter which can be obtained with routine tests, which may be useful for diagnosis of thyroid papillary cancer which is a frequent malignancy. For this purpose, total thyroidectomy operation was performed between January 2010 and May 2017 at Karadeniz Technical University Medical Faculty. The data of 753 patients with papillary / follicular thyroid cancer or nodular goiter were analyzed retrospectively. Fifty healthy subjects who were admitted to the hospital for other reasons were accepted as the control group and hemogram parameters were compared between the groups.

In our study, RDW value was found to be significantly higher in individuals with nodular goiter than in group with papillary cancer. Contrary to the literature, there are studies showing that RDW value is higher in patients with papillary cancer than in individuals with nodular goiter or no significant difference is found. This may be due to the lack of sample or regional and personal differences of the individuals included in the study. In order to explain this situation, there is a need for larger studies with a large sample size.

Key Words: Thyroid, Cancer, Differentiated, Nodular goiter, RDW

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri	4
2.1.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Etyolojik Faktörler	4
2.1.1.1. Radyasyon.....	4
2.1.1.2. İyot	5
2.1.1.3. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları.....	5
2.1.1.4. Genetik Faktörler	6
2.1.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı	8
2.1.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene	8
2.1.2.2. Ultrasonografi (USG)	8
2.1.2.3. Sintigrafi	8
2.1.2.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB).....	9
2.1.3. Diferansiye Tiroid Kanserinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri	9
2.1.3.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	9
2.1.3.2. Folliküler Tiroid Kanseri	11
2.1.4. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognoz.....	11
2.1.4.1. Yaş	12
2.1.4.2. Tümör Boyutu.....	12

2.1.4.3. Yumuşak Doku İnvazyonu	12
2.1.4.4. Lenf Nodu Metastazı	13
2.1.4.5. Uzak Metastazlar	13
2.1.4.6. Histolojik Alt Tip.....	13
2.1.4.7. Evreleme	13
2.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distrubition Width, RDW)	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması.....	17
3.2. İstatistiksel Değirlendirme	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	37

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid Kanseri, 2004 Yılı WHO “Tiroid Tümörleri” Sınıflaması	3
Tablo 2. Referans Değerler.....	18
Tablo 3. Örneklemin Karakteristik Özellikleri.....	19
Tablo 4. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	20
Tablo 5. Olguların Tanılara Göre Dağılımı	21
Tablo 6. Tanı Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı	22
Tablo 7. Papiller Kanser Tanı Grubunun Kanser Boyutlarına Göre Dağılımı	23
Tablo 8. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Dağılımı	24
Tablo 9. Olguların Tanı Gruplarına Göre Hemogram Parametrelerinin Ortalamaları.....	25
Tablo 10. Kontrol Grubu ve Nodüler Guatr Gruplarında Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	26
Tablo 11. Kontrol Grubu ve Tiroid Kanseri Gruplarında Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	27
Tablo 12. Nodüler Guatr ve Papiller Tiroid Kanser Gruplarında Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	20
Şekil 2. Olguların Tanılara Göre Dağılımı	21
Şekil 3. Tanı Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı	22
Şekil 4. Papiller Kanser Tanı Grubunun Kanser Boyutlarına Göre Dağılımı.....	23
Şekil 5. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Dağılımı.....	24



1. GİRİŞ

Benign tiroid tümörleri yaygın olmasına karşın, kanserleri göreceli olarak daha az görülürler. Endokrin sistemin en sık malignitesi olan tiroid kanserleri, gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin yaklaşık %1'ini teşkil eder (1). Papiller tiroid kanseri (PTC) ise tiroid kanserinin en yaygın görülen formudur ve epitelyal tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur (2). Tiroid kanseri insidansı son yıllarda artma eğilimindedir. Bu durum daha küçük boyuttaki kanserlerin tespiti, bilinen ya da bilinmeyen risk faktörlerine maruziyetin artışıyla açıklanabilir. Tiroid kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı bildirilmiştir (3).

Epidemiyolojik çalışmalar, palpabl tiroid nodülü prevalansının yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde yaşayan kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 olduğunu göstermektedir (4). Buna karşılık rastgele seçilmiş bireylerle yapılan çalışmalarda klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografi (USG) ile tespit edilebilen nodül sıklığı %19-%68 arasında rapor edilmektedir. Ülkemizde ise 2006-2008 yılları arasında Karadeniz Bölgesi Trabzon ilinde 2500 kişi ile yapılan bir çalışmada, tiroid usg ile olguların %35,2'sinde tiroid nodülü saptanmıştır. Olgular cinsiyete göre incelendiğinde ise; kadınların % 38,4'ünde, erkeklerin % 31,8'inde tiroid nodülü varlığı gösterilmiştir (5).

Malignitelerin teşhisinde yakın zamanda dikkat çeken eritrosit dağılım hacmi (Red cell distribution width, RDW), eritrosit boyut değişim aralığının ölçüsüdür. Rutin kan sayımının bir parçasıdır ve anemilerin ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır (6). Bununla birlikte, giderek artan sayıda kanıt, yüksek RDW' nin karaciğer, böbrek, kardiyovasküler sistemle ilişkili hastalıklar ve metabolik sendrom riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (7-9). Çeşitli tiroid patolojileri ile RDW'nin ilişkisini araştıran bazı çalışmalar mevcuttur (10-13). Bu çalışmanın amacı diferansiyel tiroid kanserleri ve nodüler guatr ile RDW parametresi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Epidemiyolojik veriler, tiroid kanserinin en sık görülen endokrinolojik malignite olduğunu ve en son yapılan değerlendirmelere göre tüm malignitelerin yaklaşık % 1'ini oluşturduğunu göstermektedir (1).

Amerikan verilerine göre 2010-2014 yılları arası tiroid kanseri insidansı 14,2/100.000 ve ölüm oranı 0,5/100.000'dir. 2018 yılında ABD'de 53.990 (tüm kanser vakalarının %3,1'i) kişinin tiroid kanseri tanısı alacağı ve 2060 kişinin tiroid kanseri nedeniyle hayatını kaybedebileceği öngörülmektedir. Bu da kanser ölümlerinin % 0,3'ünü temsil etmektedir (14).

Çalışmalar tiroid kanserindeki artışın, büyük oranda papiller tiroid kanser insidansının artışından kaynaklandığını göstermektedir. Folliküler ve medüller tiroid kanser insidansında ise daha küçük artışlar bildirilmiştir (15).

Papiller tiroid kanser insidansının kadınlarda ve çok genç yaş grupları hariç tutulmakla birlikte tüm yaş gruplarında arttığı saptanmıştır (15).

Tablo 1. Tiroid Kanserleri, 2004 Yılı WHO “Tiroid Tümörleri” Sınıflaması

1. Primer kanserler

A) Epitelyal

- Papiller kanser
- Foliküler kanser
- Az diferansiye kanser
- İndiferansiye (anoplastik) kanser
- Medüller kanser
- Squamöz hücreli kanser
- Mukoepidermoid kanser
- Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid kanser
- Müsinöz kanser
- Medüller-foliküler mikst kanser
- Tiroid adenomu ve benzer tümörler
- Foliküler adenom
- Mikro/makro/normo foliküler
- Onkositik
- Taşlı yüzük hücreli
- Berrak hücreli
- Lipoadenom
- Atipik adenom
- Hyalinize Trabeküler adenom

B) Non-epitelyal

- Teratom
- Primer lenfoma ve plasmositom
- Ektopik timoma
- Angiosarkom
- Düz kas kanserleri
- Periferik sınır kılıfı kanserleri
- Paraganglioma
- Soliter fibröz kanser
- Foliküler dentritik hücreli kanser
- Langerhans hücreli histiyositozis

2. Sekonder kanserler

2.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri

Tiroid bezi embriyolojik köken ve fonksiyon olarak iki farklı dokudan oluşur; tiroid hormonu sentezleyen ve depolayan folliküler hücreler ve kalsitonin hormonu sentezleyen parafolliküler hücreler (C-hücreleri). Doku kökeni göz önüne alındığında folliküler hücre kaynaklı olan diferansiye kanserler iyot depolama ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile uyarılma özelliklerini koruyarak tiroid hormonu ve tiroglobulin üretirler. Bu nedenle iyi diferansiye tiroid kanserleri olarak da adlandırılırlar (16).

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan kanserler, papiller ve folliküler ana gruplarına ayrılır. Papiller kanserin; folliküler, onkositik, yüksek silindirik hücreli (tall-cell), insüler, solid, prizmatik (kolumnar) hücreli, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip gibi varyantları mevcuttur. Folliküler tiroid kanserinin (FTC), minimal invaziv ve yaygın invaziv varyantları vardır. Kötü prognoz göstergesi olan varyantlar, papiller kanser için yüksek silindirik hücreli, kolumnar hücreli, insüler, solid, diffüz sklerozan tip; folliküler kanser için yaygın invaziv varyantlar olarak tanımlanmıştır (16).

2.1.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Etyolojik Faktörler

2.1.1.1. Radyasyon

Tiroid kanser onkogenezisinde en sık çalışılan risk faktörü, çocukluk dönemindeki radyasyon maruziyeti olup, tiroid kanser gelişme riskini önemli ölçüde artırdığı sayısız yayınlara doğrulanmıştır. Ne yazık ki, çocukluk döneminde boyun bölgesinin radyasyona maruz bırakılması ile tiroid kanseri gelişme riski artışı arasındaki bağlantı ile ilgili ilk gözlemler, 1940-1950 yılları arasındaki dönemde, baş ve boyun bölgesine, tonsiller ve nazofarengeal bölgenin enfeksiyonu nedeniyle lokal ışın tedavisi uygulanan çocuklar ile yapılan araştırmalardır. Bu çocukların uzun dönem takiplerinde, tiroid nodülleri sık görülmüş ve önemli bir kısmı tiroid kanseri tanısı almıştır (17).

Çernobil nükleer enerji santrali kazasından sonra Hiroşima ve Nagasaki bölgesindeki nüfusla yapılan incelemeler ile tiroid kanseri gelişimindeki radyasyon

maruziyetinin rolü doğrulandı. Kazadan sonraki ilk 3-4 yıl içinde insidans hızının arttığı tespit edildi. Pediatrik tiroid kanserlerinde en yüksek insidans artışı Çernobil bölgesi ve Belarus'ta I¹³¹ radyoizotopa maruz kalma sonucu tespit edildi ve ek predispozan faktör ise popülasyonun iyot yetersizliği idi (18).

Maruziyet ve teşhis arasındaki latent süre genellikle 5 yıldır. Risk ilk 20 yıl yüksektir, sonra yavaş yavaş azalır. On cGy (centigray) gibi düşük radyasyon dozları ile başlayıp, 1500 cGy kadar çıkan eksternal radyasyon ve tiroid kanseri arasında doğrusal bir doz yanıt ilişkisi bulunur. Önemli bir risk faktörü radyasyona maruziyetin genç yaşta olmasıdır. 15-20'li yaşlardan sonra risk çok azalır. Tiroidine bir doz 1Gy (gray) (100 rad) radyasyon maruziyeti olan çocuklarda tiroid kanser riski yaklaşık 7,7 kat artar (19). Yetişkinler için I¹³¹'in tanı ya da tedavi sürecinde kullanımı, tiroid kanseri için risk artışı ile ilişkili bulunmamıştır (20).

2.1.1.2. İyot

Tiroid kanser etyopatogenezinde bir diğer faktörün, diyetteki iyot alımı (iyot eksikliği, ya da yüksekliği) olduğu düşünülmektedir. Düşük ya da yüksek iyot alımının TSH değişikliklerine neden olabileceği iyi bilinmektedir (21).

İyot eksikliği, TSH artışını indükleyerek etki eder, doğrudan kanserojenik ajan değildir. TSH, tiroid EGF (Epidermal büyüme faktörü)'yi uyarır ve aynı zamanda TGFβ1'i (dönüştürücü büyüme Faktör β1) düşürür. Bu durum artmış anjiyogenez ile sonuçlanır ve kanser büyümesini arttıran, tiroid hücre çoğalmasına neden olan olumsuz bir faktör olarak işlev görür (22). İyot yetersizliği bölgelerinde folliküler ve anaplastik kanser insidansının yüksek olduğu görülmüştür (23). İyot alımının artması ile tiroid kanseri arasındaki ilişki kesinleşmemiştir (23).

2.1.1.3. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları

Önceden var olan benign tiroid hastalığı, tiroid kanser gelişimi için risk faktörlerinden biridir. Çeşitli vaka-kontrol çalışmaları ve prospektif çalışmalara göre, hem benign tiroid nodüler/multinodüler guatr, hem de otoimmün hastalıklar (Graves

hastalığı ve Hashimoto hastalığı), tiroid kanseri gelişimi için artmış risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (24).

Tiroid glandında herhangi bir nedenle oluşan büyüme guatr olarak ifade edilir. Bu büyüme diffüz, tek soliter nodül veya multinodüler guatr şeklinde olabilir (25). Tiroid nodülü, tiroid bezinde meydana gelen ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrılan bir lezyon olarak tarif edilir (4).

Epidemiyolojik çalışmalar, palpabl tiroid nodülü prevalansının yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde yaşayan kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 olduğunu göstermektedir (4).

Buna karşılık rastgele seçilmiş bireylerle yapılan çalışmalarda klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografi (USG) ile tespit edilebilen nodül sıklığı %19-%68 arasında rapor edilmektedir. Ülkemizde ise 2006-2008 yılları arasında Karadeniz Bölgesi Trabzon ilinde 2500 kişi ile yapılan bir çalışmada, tiroid USG ile olguların % 35,2' sinde tiroid nodülü saptanmıştır. Nodül oranları; Kadınlarda % 38,4 iken, erkeklerde % 31,8 olarak tespit edilmiştir (5).

Tiroid nodülleri genellikle, ötiroid kişilerde görülürler ve bası semptomları ya da kozmetik problemlere sebep olmazlar. Tiroid nodüllerinde ana sorun, olası maligniteleri ekarte etmektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid malignitelerinin yıllık insidansı, 1975'te 100.000'de 4,9 iken 2009'da 14,3'e yükselmiştir (4).

2.1.1.4. Genetik Faktörler

Tiroid kanserli hastalarda RET geni tirozin kinaz değişiklikleri % 15-33, RAS mutasyonları % 10 ve B-RAF mutasyonları % 40-60 oranında saptanmıştır. Ayrıca MAPK (Mitogen-aktive protein kinazlar) gibi sinyal yollarında genetik ve epigenetik değişiklikler de gösterilmiştir (24).

Tiroid kanser patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmalar genetik ve epigenetik olarak sınıflandırılır. Genetik değişiklikler nükleer genetik mutasyonlar, genetik yeniden düzenlemeler ve heterojenite kaybı olarak sınıflandırılabilirken, epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mRNA aracılığıyla genetik susturma olarak sayılabilir. Nükleer genetik mutasyonlar MAPK yolağının aktivasyonunu içerir (24). Bu yolağın tiroid kanserlerinde aktivasyonu,

RET/PTC yeniden düzenlenmesi, RAS mutasyonları ve BRAF mutasyonları yoluyla yapılır (24).

RAS mutasyonları, genellikle folliküler tiroid adenomlarında bulunur. Bu mutasyonların premalign lezyonlarda erkenden ortaya çıktığı ve ek genetik değişikliklerin, folliküler adenomların malign transformasyonunu tetiklediği düşünülmektedir (24).

Muhtemelen KRAS ve buna eşlik eden PTEN silinmesi, folliküler tiroid kanseri transformasyonuna neden olabilir. Tümör süpresör PTEN geninin mutasyonları ve silinmesi, PI3K-AKT yolağını aktive eden genetik değişikliklerle ilişkilidir ve Cowden hastalığında folliküler tiroid kanseri için genetik temel oluşturmaktadır (26).

RAS mutasyonları folliküler tiroid kanserleri için karakteristik iken, RET/PTC protoonkogenleri neredeyse sadece papiller tiroid kanserinde bulunur. Papiller tiroid kanserinin yaklaşık % 45'inde gösterilmiş daha sıklıkla tespit edilen diğer genetik değişiklik, BRAF'ın T1799A transvers noktalı mutasyonudur (27).

Ayrıca, onkogenez için MAPK yolundaki değişiklikler ve hücre proliferasyonunu uyaran PI3K-AKT sinyal yolundaki değişiklikler önemlidir. 10q23 kromozomunda lokalize PTEN kanser süpresör geni, bu yolağın inhibitörüdür ve hücre proliferasyonunun doğal sınırlandırıcısı olarak hareket ederek kanser büyümesini önler (28). Bu genin mutasyonları, silinmesi ve susturulması gibi çeşitli değişiklikler onkogenezde önemlidir. MAPK ve PI3K-AKT yolakları büyüme, çoğalma, farklılaşma ve hücre sağkalımı/apoptozunu düzenleyen kritik bir sinyal ağı olarak düşünülebilir. Yolaklardaki değişiklikler, tümörde onkogenezin aktivasyonu ile sonuçlanır. İnflamatuar, immünolojik ve dejeneratif süreçler, sinyal ağında bozukluğu başlatabilir (29).

Sonuç olarak, özellikle erken çocukluk döneminde radyasyon maruziyeti, iyot alımı, genetik yatkınlık gibi faktörler diferansiye tiroid kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir (24).

2.1.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı

2.1.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Diferansiye tiroid kanserlerinde, folliküler kanserde daha nadir olmakla birlikte akciğer veya kemik metastazı ilk belirti olabilir. Hastalığın ileri döneminde ses kısıklığı, disfaji ve dispne görülebilir. Fizik muayenede saptanan fiks ve sert nodül malignite düşündürür (30).

2.1.2.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografik görüntüleme, tiroid patolojileri için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. USG raporlarındaki ayrıntılar biyopsi ve cerrahiye yönlendirir (31).

Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi (TI-RADS), tiroid nodüllerinin standartlaştırılmış risk sınıflaması için asgari ortak veri sağlamak üzere geliştirilmiştir (31, 32)

Tiroid nodüllerinde; hipoekojenite, artmış intranodüler vaskülarite, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, halo yokluğu ve yüksekliğin genişlikten fazla olması malignite ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, son on yılda çeşitli olası malign ultrasonografi özellikleri ortaya çıkmış ve Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BIRADS) üzerine kurulu farklı bir yöntem olan Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemleri (TIRADS) tiroid nodüllerinin risk sınıflaması için geliştirilmiştir (32).

2.1.2.3. Sintigrafi

Tiroid nodülleri, sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneğine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül, iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken; fonksiyone nodül, normal tiroid dokusu ile aynı oranda, hipofonksiyone nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez (33).

Fonksiyonel olmayan nodüllerin, tahmini malignite risk oranları %10-%20 arasında iken, hiperfonksiyone nodüller hemen hemen her zaman benign özelliktedir (34).

2.1.2.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Yüksek riskli nodülleri tanımlamak için klinik, ultrasonografik ve sintigrafik kriterler kullanılır, sonraki basamak ise ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Tiroid bezinin ince iğne aspirasyonu, hasta için konforlu, ucuz ve teknik açıdan kolay bir teşhis prosedürüdür. Gereksiz tiroid cerrahisini önlemeye yardımcı olur ve malignite şüphesi varsa uygun cerrahi stratejiyi belirlemede kullanılır. İnce iğne aspiratlarının sitolojik incelemesi birçok kanser varlığının kesin tanısını sağlar ancak folliküler neoplazi ancak histolojik olarak teşhis edilebilir. Yakın gelecekte, moleküler genetik yöntemler muhtemelen klasik sitoloji ile elde edilebilenin ötesinde ince iğne aspirasyonunun tanısallık aralığını genişletecektir (35).

2.1.3. Diferansiye Tiroid Kanserin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

Papiller ve folliküler kanserler, diferansiye tiroid kanserleri grubundadır ve bu hastalar çok sayıda biyolojik farklılığa rağmen sıklıkla benzer şekilde tedavi edilir.

2.1.3.1. Papiller Tiroid Kanseri

1975 ile 2012 yılları arasındaki ‘Ulusal Kanser Enstitüsü Gözlem, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar’ (SEER) veritabanına dayanan bir raporda, papiller kanser insidansı, 100.000’de 4,8’den 14,9’a yükselmiştir (36).

1910-1960 yılları arasında benign çocukluk hastalıkları tedavisinde baş ve boyun external radyasyonunun yaygın kullanımı, geçen yüzyılın ikinci yarısında tiroid kanseri insidansında artışa yol açmıştır (37).

Bununla birlikte, benign çocukluk hastalıkları için uygulanan radyoterapi 1950-1960’lı yıllarda büyük oranda terk edildiğinden, son 10-15 yıl içinde görülen

tiroid kanseri insidansındaki artışın, çocukluk dönemi radyasyon maruziyeti ile ilişkili olma olasılığı düşüktür. Tiroid kanseri insidansındaki artışın, öncelikle USG kullanımı ve daha küçük boyutlarda tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamasının yaygınlaşması nedeniyle artan tanı konulma sıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (37).

Artan insidans, kısmen subklinik hastalığın erken tanısı ile ilgili olsa da SEER veritabanının bir analizine göre, olgu sıklığı tiroid kanseri için her boyutta artmıştır (4 cm'den büyük boyuttaki tiroid kanser olguları dahil) (38).

Erişkinlerde lenf nodu metastazı insidansı, uygulanan cerrahinin derecesi ile ilişkilidir. Modifiye radikal boyun disseksiyonu geçiren hastalarda yüzde 80'e varan oranda lenf nodu metastazı görülmektedir. Hatta papiller mikrokanseri olan ve profilaktik olarak santral lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalar arasında, mikroskopik metastazlar % 37-64 arasında bildirilmiştir (39). Tanıda, klinik olarak saptanabilir bölgesel lenf nodu metastazı, çocuklarda (yaklaşık % 50) erişkinlerden daha siktir. Cerrahi örneklerin % 5-35'inde tiroid kapsülü veya lenf nodu kapsülü çevresindeki yumuşak dokuya invazyon bildirilirken, vasküler invazyon % 5-10 oranında görülmektedir (40).

Tanı anında, hastaların %2-10'unda boyun dışına metastazlar görülmektedir. Bu hastalardan üçte ikisinde pulmoner, dörtte birinde kemik metastazı vardır. Daha nadir tutulum yerleri beyin, karaciğer, böbrek ve adrenallerdir (40).

Histolojik Alt Tipler

Klasik Form: Papiller kanser, genellikle kapsülsüzdür ve kısmen kistik olabilir. Mikroskopik olarak çoğu, iyi tanımlanmış fibrovasküler bir çekirdeği çevreleyen bir veya iki kat kanser hücresinden oluşur ve papilla varlığı ile karakterizedir. Follikül ve kolloid genellikle yoktur. Morfolojik tanı, tipik sitolojik özellikler üzerine kuruludur. Çekirdek büyüktür, sitoplazmik psödoinklüzyonlar veya nükleer oluklar içerebilir (41).

Diğer Varyantlar: Papiller kanserin varyant formları; folliküler, onkositik, yüksek silendirik hücreli (tall-cell), insüler, solid, kolumnar, berrak ve diffüz sklerozan varyantlarıdır (40).

Bu varyantların hepsi nadirdir ve bu nedenle, özellikleri hakkında az bilgi mevcuttur. Bununla birlikte, genel olarak, klasik papiller kanserden daha agresif oldukları düşünülmektedir (40).

2.1.3.2. Folliküler Tiroid Kanseri

Folliküler tiroid kanseri, diferansiye tiroid kanserlerinin %10-%15'ini oluşturur. Bu kanser papiller tiroid kanserine göre daha agresiftir (42).

Tanısı kapsül ve/veya vasküler invazyona ek olarak, papiller tiroid kanserinde görülen atipik nükleer bulguları olmayan folliküler hücrelerin patolojik olarak doğrulanmasına bağlıdır (43). Bu nedenle kanser tanısı İİAB ile konulamaz. Operasyon sonrası çıkarılan lezyonun histopatolojik incelemesi ile belirlenir.

Folliküler kanser, diğer diferansiye tiroid kanserlerine kıyasla daha yaşlı popülasyonda görülme eğilimi gösterir. Folliküler tiroid kanseri insidansı, 30-50 yaş arası ve 40-60 yaş (en yoğun insidans) arasında pik yapmaktadır. Buna ek olarak, folliküler tiroid kanseri, kadınlarda erkeklerden yaklaşık üç kat fazla görülmektedir (14).

2.1.4. Diferansiye Tiroid Kanselerinde Prognoz

Papiller kanserli hastalar, çoğunlukla papiller kanser nedeniyle yaşamını kaybetmemektedir. Bir çalışmada, hasta grubu 16 yıl takip edildi ve metastazsız hastaların kansere bağlı mortalitesi yalnızca % 6 idi (44).

Tümör rekürrensi ve kansere bağlı mortalite açısından yüksek risk taşıdığı düşünülen klinik ve patolojik özelliklerin önemlileri: tanı anındaki yaş, primer kanserin boyutu, yumuşak doku invazyonu veya uzak metastaz varlığıdır (45).

İleri evre cerrahinin kapsamı ve ileri evre papiller kanserde radyoaktif iyot tedavisinin (RAİ) kullanımı da sonuçların iyileşmesi ile ilişkilidir (45).

Folliküler kanserde prognostik faktörler ileri evre, yaş, kanser karakteristiği olarak belirlenebilir. Prognoz papiller tiroid kanserine göre daha kötü olmakla birlikte genel olarak 10 yıllık sağ kalım için %80-85 ve 20 yıllık sağ kalım için %70-75 oranları verilmektedir (46).

2.1.4.1. Yaş

20-45 yaşları arasında tanı alan hastalar en iyi prognoza sahiptir ve kansere bağlı ölüm 30 yıllık takipte nadiren görülür. Bu durum, 1998-2003 yılları arasında SEER veritabanındaki 30504 hastanın incelendiği bir analizde gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumun 45 yaşın altındaki hastalar için sağkalıma hiçbir etkisi olmadığı halde daha büyük yaşlarda olguların ölüm riskinin %45-46 olduğu gösterilmiştir (47). Ayrıca, lenf nodu rekürrensi olan 45 yaş ve üstü hastalar, 45 yaş altındakilere göre daha fazla yaşamını kaybetmektedir (43).

2.1.4.2. Tümör Boyutu

Hastalarda kanser boyutunun büyümesi prognozu kötüleştirir. Örneğin bir çalışmada, primer kanser çapları 2-3,9 cm, 4-6,9 cm veya 7 cm ve üzeri olan hastalar için 20 yıllık kanser ilişkili mortalite oranlarının sırasıyla % 6, 16 ve 50 olduğu gösterilmiştir (48).

Küçük boyuttaki kanserler genellikle çok iyi prognoz gösterir. 1.5 cm'den küçük tiroid kanserlerine sahip 299 hastayı kapsayan bir çalışmada ortalama 45 aylık izlem süresince ölüm görülmezken, % 14,4' ünde sürekli/rekürren hastalık bulgusu mevcuttu. Sürekli ya da rekürren hastalık, tesadüfi olmayan kanser, tanı anında lenf nodu metastazı ya da bilateral kanser ile ilişkilidi (49).

2.1.4.3. Yumuşak Doku İnvazyonu

Yumuşak doku invazyonu ölüm riskini arttırmaktadır. Aynı zamanda trakea, özofagus, larenks veya omurilik tutulumu ciddi morbiditeye neden olabilir (50).

2.1.4.4. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı önemli bir kötü prognostik faktördür. Erken ve etkin tedavi gerektirir. Papiller tiroid kanserinin farklı alt tiplerinde %37'den %65'e değişen oranlarda, folliküler tiroid kanserinde ise %17 oranında görülür (51).

2.1.4.5. Uzak Metastazlar

Uzak metastazlı olgularda kanser ilişkili ölüm oranları 5 yıllık izlemde %36 ile %47 arasında değişir. Onbeş yıllık izlemde %70'lere çıkar. Metastaz bölgesinden ziyade metastatik kitle boyutunun prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (52).

2.1.4.6. Histolojik Alt Tip

Bazı çalışmalarda papiller tiroid kanserlerinin yüksek silendirik hücreli (tall cell), prizmatik hücreli, 'hobnail' hücreli alt tipleri kötü prognoz göstermiştir (50).

Agresif histolojik alt tipleri olan hastalar, aynı aşamadaki klasik tip papiller kansere göre daha agresif tedavi edilmektedir (50).

Folliküler kanserde ise yaygın invazif varyant, minimal invazif kansere göre daha kötü prognoza sahiptir (30).

2.1.4.7. Evreleme

Postoperatif evreleme, her olgunun klinikopatolojik özelliklerine dayanarak, prognostik bilgi sağlamak için önemlidir. Hastalığa özgü mortalitenin tahmininde TNM sınıflandırma şeması ve tekrarlama riskinin değerlendirilmesi için Amerikan Tiroid Birliği (ATA) risk sınıflaması yaygın olarak tercih edilmektedir.

2.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width, RDW)

Eritrosit dağılım genişliği, eritrosit boyutundaki değişim aralığı ölçüsüdür. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının, ortalama eritrosit hacmine oranının

100 ile çarpılması ile hesaplanır. Normal RDW değerleri %11-%14,5 arasındadır. (53) Eritrosit hacim heterojenliğini yansıtır ve rutin kan hücre sayımının bir parçasıdır. RDW, anemilerin ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (6). Bununla birlikte, giderek artan sayıda kanıt, yüksek RDW'nin karaciğer, böbrek, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (7-9). RDW'nin malignitelerin teşhisinde kullanımı yakın zamanda çok dikkat çekmiştir. Bununla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Seretis ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan meme kanser tanılı 35 ve meme fibroadenom tanılı 14 olgunun incelendiği retrospektif çalışmada RDW değeri ortalamaları sırası ile 14.3 ± 1.46 ve 12.9 ± 0.5 olarak saptanmış ve meme kanserli bireylerde RDW değerinin belirgin derecede yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada RDW elavasyonu ile HER2 over-ekspresyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

Kemal ve arkadaşları tarafından 2014 yılında endometriyal kanserli 109 ve benign uterin lezyonlu 222 bireyin incelendiği çalışmada, endometriyal kanserli bireylerde RDW değerinin daha yüksek olduğu ve RDW'nin endometriyal kanserli hastalarda kanser evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

Wei ve arkadaşları RDW'nin primer hepatoselüler kanserli 110 bireyde 68 sağlıklı bireyden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (56).

Wei ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 144 gastrik kanserli birey, 94 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada RDW değerleri sırası ile %13,3 ve %12,5 olarak saptanmış olup, gastrik kanser grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca RDW değerinin kanser evresi ve CA19-9 ve CEA ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (57).

Ay ve arkadaşlarının, 2010-2013 yılları arasında kolon polipi olan 110 birey ve kolon kanseri tanılı 30 bireyi incelediği retrospektif çalışmasında HGB, MCV, PLT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, RDW değeri sırası ile 15.5 ± 1.9 ve 17.7 ± 2.7 olarak saptanmıştır. Kolon polipli bireylerle kıyaslandığında kolon kanseri olan bireylerde RDW değerinin belirgin olarak daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (%91,4 sensitivite, %17,5 spesifite) (58).

Baicus ve arkadaşları, kilo kaybı olan 253 bireyi değerlendirmiş ve malignitesi olan 61 bireyin RDW değerinin belirgin şekilde arttığını bulmuşlardır (59).

Malign kanserlerin yaygın olarak kronik inflamasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bir çalışmada kanser ölümlerinin yaklaşık % 29'u kronik enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (60).

RDW'nin inflamasyonla ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalar yapılmıştır. Lippi ve arkadaşları, RDW'nin eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve RDW'nin vücudun inflamasyon durumunu yansıttığını gösterdi (61).

Forhecz ve arkadaşları, inflamatuvar reaksiyonlarla indüklenen RDW artış mekanizmasını detaylı araştırmışlardır. İnflamatuvar faktörlerin demir metabolizmasını etkilediğini, eritrosit ömrünü kısalttığını ve çok sayıda olgunlaşmamış kemik iliği kırmızı kan hücresinin periferik kan dolaşımına girmesine yol açtığını bulmuşlardır. Alternatif olarak, inflamatuvar faktörlerin kemik iliğindeki inefektif hematopoezi ve periferik kandaki eritrosit hücre hacmi heterojenliğini artırdığını, yani RDW'de artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca inflamatuvar faktörlerin eritropoietinin kemik iliği eritroid kök hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisini bastırdığını, eritrosit olgunlaşması üzerine olan etkisini inhibe ettiğini ve antiapoptotik mekanizmayı inhibe ettiğini göstermişlerdir (62).

Hunziker ve arkadaşlarının yaptığı ve 17.922 bireyin dahil edildiği retrospektif çalışmada, inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresin eritropoez etkileyebileceği, eritrosit membranlarının deforme olabilirliğini ve eritrosit yarılanma ömrünü değiştirdiğini ve böylece RDW'nin artabileceği doğrulanmıştır. Bu çalışmada mutlak nötrofil sayıları, NLR, PLR ve RDW artmış ve RDW, NLR ve PLR ile ilişkilendirilmiştir (63).

Ayrıca maligniteli hastalarda malnütrisyon, gastrointestinal disfonksiyon ve bağışıklık fonksiyonlarında bozulmanın sık görülmesinin demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliklerine neden olabileceği; bu durumun da anemiye ve RDW artışına sebep olabileceği düşünülmektedir (64).

Tiroid hastalıkları ve RDW arasındaki ilişki açısından da literatürde yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı 165 kişinin dahil edildiği

çalışmada (102 hashimato tiroiditli tanı grubu, 63 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu) RDW değerinin Hashimato tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (65).

Literatürde tiroid papiller kanser ve RDW ilişkisini inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır. Sevinç ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 100 tiroidektomili olgunun retrospektif olarak incelendiği çalışmada papiller kanserli grupta RDW değeri $14,5 \pm 1,7$ saptanırken ve benign tiroid nodüllü grupta ise $13,4 \pm 0,8$ olarak saptanmış ve %88 sensitivite ve %70 spesifite ile yüksek RDW ile papiller tiroid kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında hemoglobin ve MCV değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (66).

Kayılıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan 2010-2014 yılları arasında 103 bireyin (36 malign, 67 benign nodüllü birey) incelendiği retrospektif bir çalışmada benign nodüllü bireylerde RDW değeri ortalaması %13.60, malign nodüllü bireylerde ise %14,30 olarak saptanmış olup malign tiroid nodülü olan bireylerde RDW'nin arttığı gösterilmiştir (67).

Yine Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada malign ve benign tiroid nodüllü hastaların cerrahi öncesi hemogram parametreleri geriye yönelik taranmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Malign nodül saptanmış bireylerdeki RDW değeri benign nodül ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (68).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak Yaylacı ve arkadaşlarının 41 tiroid papiller kanser, 38 nodüler guatrli hastayı incelediği çalışmada ise nodüler guatr ve tiroid papiller kanser grupları arasında ise RDW açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (69).

Bizim çalışmamız tiroid papiller kanseri ve nodüler guatr ile RDW parametresi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmada Ocak 2010-Mayıs 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde total tiroidektomi operasyonu yapılmış ve patolojik olarak papiller/foliküler tiroid kanseri veya nodüler guatr tanısı almış 753 olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi. Başka sebeplerle hastaneye başvuran 50 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak çalışmaya kabul edildi. Folliküler kanser tanısı almış olan ve çalışmamıza uygun kriterleri karşılayan olgu sayısı yeterli olmadığından bu grup çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (13.01.17/ 24237859-66).

Çalışmaya dahil edilirken olguların total tiroidektomi operasyonu geçirmiş olması ve yaşının 18'den büyük olması şartı arandı. Yaşı 18'in altında olanlar ile RDW'yi etkileyebilecek tıbbi öyküsü (aktif enfeksiyon, diyabetes mellitus, diğer maligniteler, histopatolojik tiroidit varlığı, hematolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklar, nefrolojik, kardiyovasküler, hepatik hastalıklar) olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan bireyler patolojik tanılarına göre gruplandırıldı. Birinci grupta 120 adet tiroid papiller kanser tanısı almış birey, ikinci grupta 180 adet nodüler guatr tanısı almış birey mevcuttu. Üçüncü grup olan kontrol grubuna 50 adet sağlıklı birey dahil edildi.

Hastanemiz elektronik arşivinden, olguların yaşı, cinsiyeti, tiroidektomi materyal patolojisi bilgileri ve RDW başta olmak üzere WBC, HGB, MCV, HCT, PLT hematolojik parametreleri ve TSH, sT4, sT3 biyokimyasal parametreleri kayıt altına alındı. Kan sayımı ve TSH, sT4, sT3 değerleri için tiroidektomi öncesi bir ay içerisinde çalışılan test sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar karşılaştırılarak, parametreler ve tanıları arasında istatistiksel anlamlılığın varlığı incelendi.

Hemogram parametreleri, Beckman Coulter LH 780 cihazında, Volume Conductivity Scatter yöntemi ile; TSH, sT3, sT4 testleri Beckman Coulter Unicel DXI-800 cihazında kemiluminesans yöntemi ile çalışılmıştır.

Tablo 2. Referans Değerler

	Referans değerler
WBC ($\times 10^3 \mu/L$)	4,8 – 10,8
HGB (gr/dl)	12 - 17
HCT (%)	42 - 52
MCV (fl)	80 - 94
MCHC (pg)	32 - 36
RDW (%)	11,6 – 16,5
PLT ($\times 10^3 \mu/L$)	130 - 400
TSH ($\mu IU/ml$)	0,41 – 6,80
sT3 (pg/ml)	2,97 – 4,46
sT4 (ng/dl)	0,57 – 1,24

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi aşamasında IBM SPSS 22.0 istatistik ve Microsoft Office Excel 2007 tabloları paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maximum olarak verildi. Bağımsız üç veya daha fazla grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Post hoc analizler için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olgu sayısı 350 idi ve bu olguların 268'i (%76,6) kadın, 82'si (%23,4) erkek cinsiyetindeydi. Olguların yaş aralığı 18-81 ve ortalama yaşı $44,8 \pm 12,2$ idi. Tanı grubu olgu sayısı 300 (%86), kontrol grubu olgu sayısı 50 (%14) idi. Tanı grubu tiroidektomi materyali patoloji sonuçlarına göre nodüler guatr ve tiroid papiller kanseri olarak sınıflandırıldı. Nodüler guatr tanısı almış olgu sayısı 180 ve papiller tiroid kanseri tanısı almış olgu sayısı 120 idi. Papiller kanser tanılı olgular alt varyantlarına göre sınıflandırıldığında ise 62 folliküler, 33 klasik, 13 onkositik, 1 şeffaf hücreli, 1 trabeküler varyanttan oluşmaktaydı. Klinik verileri değerlendirilen ve çalışmanın uygun kriterlerini karşılayan olguların karakteristik özellikleri Tablo 3 ile gösterilmiştir.

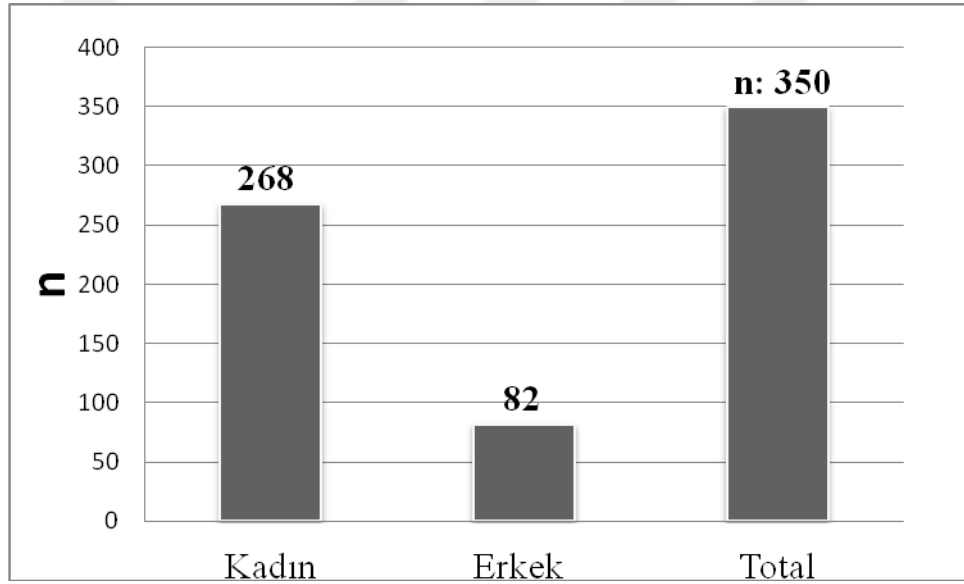
Tablo 3. Örneklem Karakteristik Özellikleri

		n=350
Yaş		
Ortalama \pm SD	44,8 \pm 12,2	350
Aralık	18-80	
Cinsiyet		
Kadın	%76,6	268
Erkek	%23,4	82
Histoloji		
Kontrol grubu	%14	50
Nodüler guatr	%51,4	180
Papiller kanser	%34,6	120
Papiller kanser varyantları		
Folliküler varyant	%17,7	62
Klasik varyant	%9,4	33
Onkositik varyant	%3,7	13
Şeffaf hücreli varyant	%0,3	1
Trabeküler varyant	%0,3	1

Cinsiyetlerine göre incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen olguların 268'i kadın (%76,6), 82'si erkek (%23,4) idi. Kadın cinsiyetinde ortalama yaş 45.04 ± 12.2 olup erkekte ortalama yaş 44.2 ± 12.4 idi (Tablo 4, Şekil 1).

Tablo 4. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Grup	Sayı (n)	%	Yaş aralığı	Ortalama \pm SD
Kadın	268	76,6	18-80	45,04 \pm 12,2
Erkek	82	23,4	19-73	44,2 \pm 12,4
Toplam	350	100	18-80	44,8 \pm 12,2

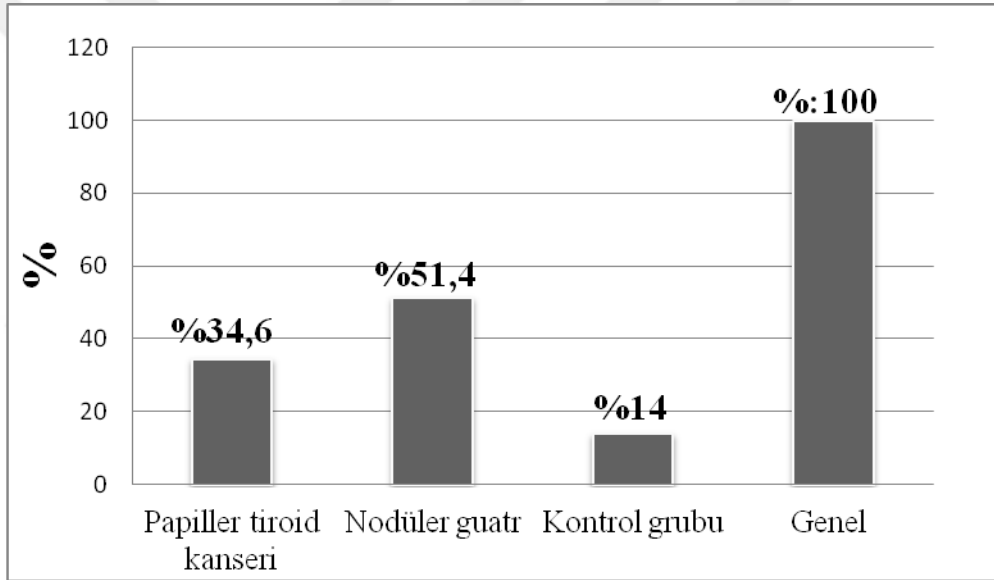


Şekil 1. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tiroid papiller kanserli olgu sayısı 120 (%34,6) , nodüler guatrli olgu sayısı 180 (%51,4) ve kontrol grubu olgu sayısı 50 (%14) idi. Folliküler kanser tanısı alan ve çalışmaya uygun kriterleri karşılayan olgu sayısı yeterli olmadığından bu grup çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 5, Şekil 2).

Tablo 5. Olguların Tanılara Göre Dağılımı

Kontrol Grubu		Nodüler Guatr		Papiller Kanser		Toplam	
n	%	n	%	n	%	n	%
50	14	180	51,4	120	34,6	350	100

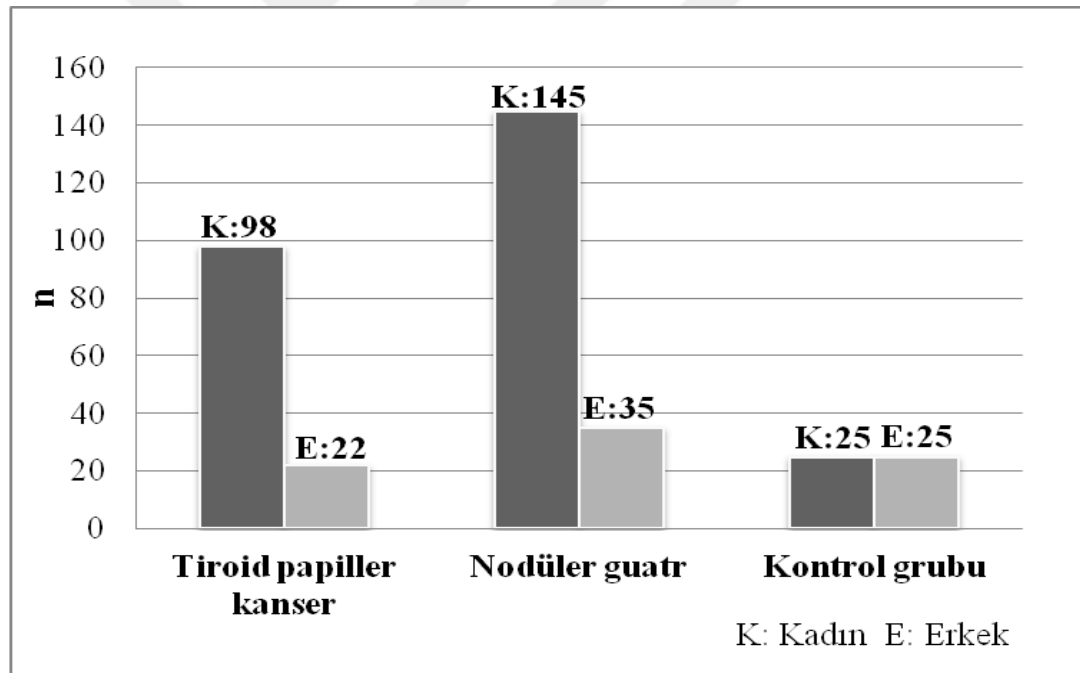


Şekil 2. Olguların Tanılara Göre Dağılımı

Tanımlar cinsiyete göre sınıflandırıldığında ise, tiroid papiller kanserli olguların %81,6'sı (98/120) kadın, %18,3'ü (22/120) erkek; nodüler guatr olguların %80,5'i (145/180) kadın, %19,4'ü erkek (35/180) cinsiyetinde idi. Kontrol grubunun %50'si (25/50) kadın, %50'si (25/50) erkek olgudan oluşturuldu (Tablo 6, Şekil 3).

Tablo 6. Tanı Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Grup	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Papiller kanser	98	81,6	22	18,3	120	100
Nodüler guatr	145	80,5	35	19,4	180	100
Kontrol grubu	25	50	25	50	50	100

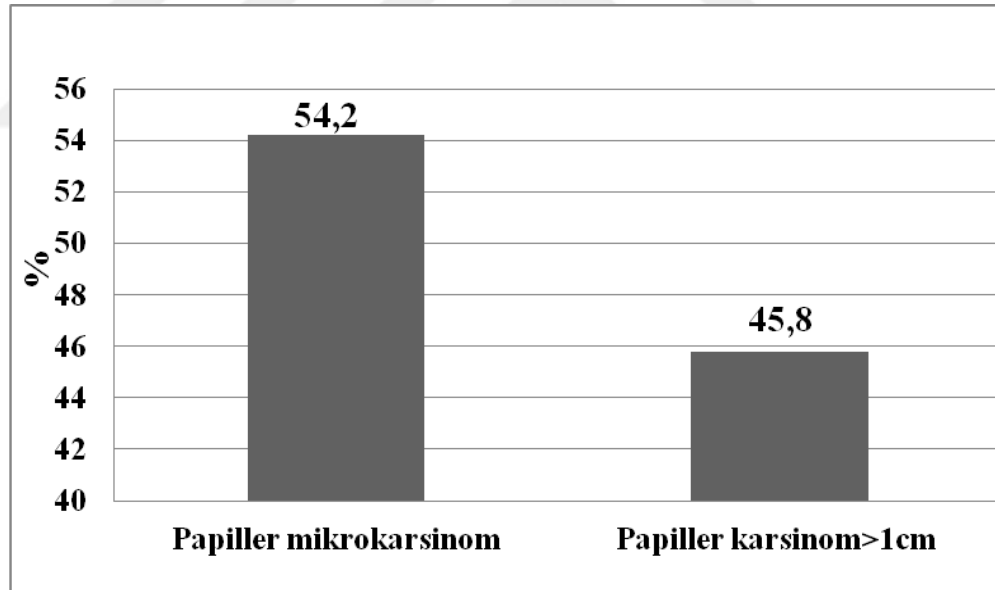


Şekil 3. Tanı Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Papiller kanser, boyutlarına göre mikrokanser ile 1cm'den büyük papiller kanser olarak sınıflandırıldı. Papiller mikrokanser tanısı almış olan olgu sayısı 65 idi ve, papiller kanserli hastaların %54,2'sini, tüm hastaların ise %18'ini oluşturmaktaydı. Papiller kanser 1cm'den büyük olan olgu sayımız 55 idi ve papiller kanserli hastaların %45,8'ini, tüm hastaların ise %15,7'sini oluşturmaktaydı (Tablo 7, Şekil 4).

Tablo 7. Papiller Kanser Tanı Grubunun Kanser Boyutlarına Göre Dağılımı

Gruplar	n	%
Papiller mikrokanser ≤ 1 cm	65	54,2
Papiller kanser >1 cm	55	45,8
Papiller kanser	120	100

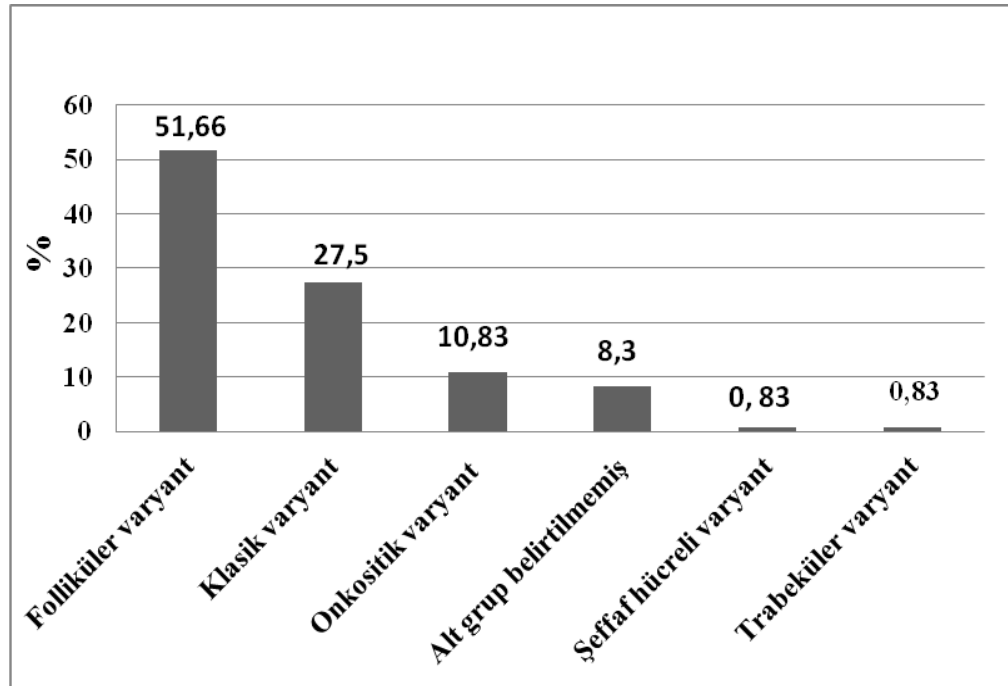


Şekil 4. Papiller Kanser Tanı Grubunun Kanser Boyutlarına Göre Dağılımı

Papiller kanserin alt varyantlara göre dağılımı incelendiğinde 62 folliküler varyant (%51,66), 33 klasik varyant (%27,5), 13 onkositik varyant (%10,83), 1 trabeküler varyant (%0,83) ve 1 şeffaf hücreli varyant (%0,83) saptandı. 10 papiller kanser tanılı hastanın alt varyantı patoloji raporunda belirtilmemiştir (Tablo 8, Şekil 5).

Tablo 8. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Dağılımı

Papiller Kanser Alt Varyant	n	%
Folliküler varyant	62	51,66
Klasik varyant	33	27,5
Onkositik varyant	13	10,83
Alt grup belirtilmemiş	10	8,3
Şeffaf hücreli varyant	1	0,83
Trabeküler varyant	1	0,83
Toplam	120	100



Şekil 5. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Dağılımı

Olgular 2 tanı grubu ve 1 kontrol grubu (papiller kanser, nodüler koloidal guatr ve kontrol grubu olarak) olarak sınıflandırıldı. İncelenen parametrelerin ortalamaları aşağıda gösterildi (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların Tanı Gruplarına Göre Hemogram Parametrelerinin Ortalamaları

	Kontrol Grubu	Nodüler Guatr	Papiller Karsinom
WBC (x10 ³ µ/L)	7700±261	7069±125	6979±144
HGB (gr/dl)	14,2±0,2	13,6±0,08	13,8±0,1
HCT (%)	41±0,6	40,5±20,2	41,06±0,3
MCV (fl)	85,9±0,5	87,2±0,2	87,4±0,3
MCHC (pg)	34,17±0,2	33,5±0,08	33,5±0,2
RDW (%)	13,2±0,19	13,4±0,07	13,19±0,07
PLT (x10 ³ µ/L)	256000±9800	255000±4200	251000±4600
TSH (µIU/ml)	1,7±0,14	1,15±0,09	1,3±0,08
sT3 (pg/ml)	3,4±0,07	3,2±0,03	3,26±0,04
sT4 (ng/dl)	0,87±0,02	0,912±0,013	0,918±0,025

WBC: White blood cell, Lökosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4

Hastalardan operasyon öncesi çalışılan tam kan sayımı tetkiki ve tiroid fonksiyon testleri ile sağlıklı kontrol grubundan random çalışılmış tam kan sayımı ile tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldı.

Nodüler koloidal guatr tanı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Nodüler guatrlı olguların WBC değeri ortalama değeri 7069±125 x10³µ/L, kontrol grubunun ise 7700±261 x10³µ/L olarak saptandı. Nodüler koloidal guatrlı olguların WBC değeri anlamlı olarak düşüktü (p:0,011). Nodüler koloidal guatr tanı grubundaki olguların HGB değeri ortalaması 13,6±0,08 gr/dl iken, kontrol grubunun 14,2±0,2 gr/dl olarak saptandı ve nodüler koloidal guatrlı olguların HGB değeri anlamlı olarak düşüktü (p:0,004). Nodüler koloidal guatr tanı grubundaki olguların MCV değeri ortalaması 87,2±0,2 fl iken, kontrol grubunun 85,9±0,5 fl olarak saptandı ve nodüler koloidal guatrlı olguların MCV değeri anlamlı olarak yüksekti (p:0,011). Nodüler koloidal guatr tanı grubundaki olguların MCHC değeri ortalaması 33,5±0,08 pg iken, kontrol grubunun 34,17±0,2 pg olarak saptandı ve nodüler

koloidal guatrlı olguların MCHC değeri anlamlı olarak dūřüktü ($p:0,011$). Nodüler koloidal guatr tanı grubundaki olguların TSH değeri ortalaması $1,15\pm0,09$ $\mu\text{IU/ml}$ iken, kontrol grubunun $1,7\pm0,14$ $\mu\text{IU/ml}$ olarak saptandı ve nodüler koloidal guatrlı olguların TSH değeri anlamlı olarak dūřüktü ($p<0,001$). Nodüler koloidal guatr tanı grubundaki olguların T3 değeri ortalaması $3,2\pm0,03$ iken, kontrol grubunun $3,4\pm0,07$ olarak saptandı ve nodüler koloidal guatrlı olguların T3 değeri anlamlı olarak dūřüktü ($p:0,008$).

Kontrol grubu ve Nodüler guatr tanı gruplarında parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılması aşağıda gōsterilmiřtir (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol Grubu ve Nodüler Guatr Gruplarında Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=50)	Nodüler Guatr (n=180)	<i>p</i>
WBC ($\times 10^3\mu\text{/L}$)	7700 \pm 261	7069 \pm 125	0,011
HGB (gr/dl)	14,2 \pm 0,2	13,6 \pm 0,08	0,004
HCT (%)	41 \pm 0,6	40,5 \pm 20,2	0,121
MCV (fl)	85,9 \pm 0,5	87,2 \pm 0,2	0,011
MCHC (pg)	34,17 \pm 0,2	33,5 \pm 0,08	0,001
RDW (%)	13,2 \pm 0,19	13,4 \pm 0,07	0,116
PLT ($\times 10^3\mu\text{/L}$)	256000 \pm 9800	255000 \pm 4200	0,689
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	1,7 \pm 0,14	1,15 \pm 0,09	<0,001
sT3 (pg/ml)	3,4 \pm 0,07	3,2 \pm 0,03	0,008
sT4 (ng/dl)	0,87 \pm 0,02	0,912 \pm 0,013	0,873

WBC: White blood cell, Lōkosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4

* $p < 0,05/3 = 0,016$ Bonferroni dūzeltmesi yapılmıřtır.

Papiller kanser tanı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Papiller kanser grubundaki olguların WBC değeri ortalaması $6979\pm144 \times 10^3\mu\text{/L}$, kontrol grubununki 7700 ± 261 'di $\times 10^3\mu\text{/L}$. Papiller kanser grubunun WBC değeri ortalaması kontrol grubuna gōre anlamlı olarak dūřüktü ($p:0,005$). Papiller kanser grubunun MCV değeri ortalaması $87,4\pm0,3$ fl, kontrol grubununki $85,9\pm0,5$ fl'di. Papiller kanser

grubunun MCV değeri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p:0,003). Papiller kanser grubundaki olguların TSH değeri ortalaması 1,3±0,08 µIU/ml, kontrol grubununki 1,7±0,14 µIU/ml idi. Papiller kanser grubunun TSH değeri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p:0,001). Papiller kanser grubundaki olguların T3 değeri ortalaması 3,26±0,04 pg/ml, kontrol grubununki 3,4±0,07 pg/ml idi. Papiller kanserli olguların T3 değeri ortalaması anlamlı olarak düşüktü (p:0,004).

Kontrol grubu ve Papiller tiroid gruplarında parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol Grubu ve Tiroid Kanseri Gruplarında Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=50)	Papiller Kanser (n=120)	p
WBC (x10 ³ µ/L)	7700±261	6979±144	0,005
HGB (gr/dl)	14,2±0,2	13,8±0,1	0,103
HCT (%)	41±0,6	41,06±0,3	0,121
MCV (fl)	85,9±0,5	87,4±0,3	0,003
MCHC (pg)	34,17±0,2	33,5±0,2	0,029
RDW (%)	13,2±0,19	13,19±0,07	0,621
PLT (x10 ³ µ/L)	256000±9800	251000±4600	0,689
TSH (µIU/ml)	1,7±0,14	1,3±0,08	0,001
sT3 (pg/ml)	3,4±0,07	3,26±0,04	0,004
sT4 (ng/dl)	0,87±0,02	0,918±0,025	0,873

WBC: White blood cell, Lökosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4

* $p < 0,05/3 = 0,016$ Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Papiller tiroid kanseri ve nodüler guatr tanı grupları karşılaştırıldı. Nodüler guatr grubundaki olguların RDW değeri ortalaması % 13,4±0,07 iken, papiller kanser grubunun % 13,19±0,07 olarak saptandı ve nodüler guatrlı olguların RDW değeri anlamlı olarak yüksekti (p:0,004). Nodüler guatr tanı grubundaki olguların TSH

değeri ortalaması $1,15\pm0,09$ iken, papiller kanser grubunun $1,3\pm0,08$ olarak saptandı ve nodüler guatrli olguların TSH değeri anlamlı olarak düşüktü ($p:0,001$).

Papiller tiroid kanseri ve Nodüler guatr gruplarında parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Nodüler Guatr ve Papiller Tiroid Kanser Gruplarında Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Nodüler Guatr (n=120)	Papiller Kanser (n=180)	<i>p</i>
WBC ($\times 10^3\mu/L$)	7069 \pm 125	6979 \pm 144	0,568
HGB (gr/dl)	13,6 \pm 0,08	13,8 \pm 0,1	0,117
HCT (%)	40,5 \pm 20,2	41,06 \pm 0,3	0,121
MCV (fl)	87,2 \pm 0,2	87,4 \pm 0,3	0,407
MCHC (pg)	33,5 \pm 0,08	33,5 \pm 0,2	0,228
RDW (%)	13,4 \pm 0,07	13,19 \pm 0,07	0,004
PLT ($\times 10^3\mu/L$)	255000 \pm 4200	251000 \pm 4600	0,689
TSH ($\mu IU/ml$)	1,15 \pm 0,09	1,3 \pm 0,08	0,001
sT3 (pg/ml)	3,2 \pm 0,03	3,26 \pm 0,04	0,566
sT4 (ng/dl)	0,912 \pm 0,013	0,918 \pm 0,025	0,873

WBC: White blood cell, Lökosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4

* $p < 0,05/3 = 0,016$ Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Benign tiroid tümörleri yaygın olmasına karşın, kanserleri göreceli olarak daha az görülürler. Endokrin sistemin en sık malignitesi olan tiroid kanserleri, gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin yaklaşık %1'ini teşkil eder (1). Papiller tiroid kanseri ise tiroid kanserinin en yaygın görülen formudur ve epitelyal tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur (2). Tiroid kanseri insidansı son yıllarda artma eğilimindedir. Bu durum daha küçük boyuttaki kanserlerin tespiti, bilinen ya da bilinmeyen risk faktörlerine maruziyetin artışıyla açıklanabilir. Tiroid kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı bildirilmiştir (3).

Amerikan verilerine göre 2010-2014 yılları arası tiroid kanseri insidansı 14,2/100.000 ve ölüm oranı 0,5/100.000'dir. 2018 yılında ABD'de 53.990 (tüm kanser vakalarının %3,1'i) kişinin tiroid kanseri tanısı alacağı ve 2060 kişinin tiroid kanseri nedeniyle hayatını kaybedebileceği öngörülmektedir. Bu da kanser ölümlerinin % 0,3'ünü temsil etmektedir (14).

Tiroid glandında herhangi bir nedenle oluşan büyüme guatr olarak ifade edilir. Bu büyüme diffüz, tek soliter nodül veya multinodüler guatr şeklinde olabilir (25). Tiroid nodülü, tiroid bezinde meydana gelen ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrılan bir lezyon olarak tarif edilebilir (4, 70).

Epidemiyolojik çalışmalarda, palpabl tiroid nodülü prevalansı yeterli iyot alımının olduğu yerlerde yaşayan kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 olarak belirtilmektedir (4).

Buna karşılık rastgele seçilmiş olgularla yapılan çalışmalarda klinik olarak saptanamayan ancak USG ile tespit edilebilen nodül sıklığı %19-%68 arasında rapor edilmektedir (4). Ülkemizde ise 2006-2008 yılları arasında Karadeniz Bölgesi Trabzon ilinde 2500 kişi ile yapılan bir çalışmada, tiroid USG'si ile olguların % 35,2'sinde tiroid nodülü saptanmıştır. Nodül oranları; Kadınlarda % 38,4 iken, erkeklerde % 31,8 olarak tespit edilmiştir (5).

RDW, eritrosit boyutundaki değişim aralığı ölçüsüdür. Eritrosit hacim heterojenliğini yansıtır ve rutin kan hücre sayımının bir parçasıdır (6). RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır. Normal RDW değeri %11-%14,5 arasındadır (53).

Artmış RDW, demir eksikliği, vitamin B12 veya folik asit eksikliği ve hemoglobin eksikliği ile ilişkilidir. Hemoliz ve kan transfüzyonu da RDW artışına neden olabilmektedir. Bazı çalışmalarda RDW'nin inflamatuvar faktörlerden c-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF-a ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (71). Bununla birlikte, giderek artan sayıda kanıt, yüksek RDW'nin metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve maligniteler ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (7-9).

Çalışmamızda, tiroidektomi operasyonu yapılmış olan 300 olgunun (180 nodüler guatrli olgu, 120 tiroid papiller kanserli olgu) operasyon öncesi alınan kan örneği ile çalışılan tam kan sayımı testinin parametreleri retrospektif olarak incelenmiş ve 50 sağlıklı olgunun oluşturduğu kontrol grubundan rastgele alınan kan örneğinden çalışılmış tam kan sayımı testi ile karşılaştırılmıştır. RDW' nin papiller tiroid kanseri için erken belirteç olarak kullanımını değerlendirmeyi amaçlayan çalışmamızda RDW değerleri sırasıyla kontrol grubu ile nodüler guatr ve papiller tiroid kanseri tanı gruplarında 13.2 ± 0.19 , 13.4 ± 0.07 , 13.19 ± 0.07 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki grupların karşılaştırmasında sadece nodüler guatrli olgularda RDW değerinin papiller kanserli olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen tiroid papiller kanserli olguların %81,6'si kadın (98/120), %18,3'ü (22/120) erkek cinsiyetindeydi. Guo ve Wang'ın 13 makaleyi incelediği literatür taramasına göre tiroid papiller kanserli hastaların %80'i kadın (5402/6761), %20'si (1359/6761) erkek cinsiyetindeydi (72). Bentrem ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise tiroid papiller kanserli olguların %75,6'sı (39.456/52.173) kadın, %24,4'ü (12.730/52.173) erkek cinsiyetinde olduğu görüldü (73). Yine Türkiye'den Yıldız ve arkadaşları tarafından 1996-2009 yılları arasında tiroidektomi geçirmiş 1585 olgunun incelendiği bir çalışmada, olgular 1996-2002 ve 2002-2009 yılları arasında tanı almış olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Papiller kanser tanısı alan olguların 1996-2002 yılları arasında %80'inini kadın ve %20'sini erkek olgunun, 2002-2009 yılları arasında %79'unu kadın, %21'ini erkek olgunun oluşturduğu gösterildi (74). Tiroid papiller kanser tanı grubumuzdaki cinsiyet dağılımı literatür ile uyumluluk gösterdi.

Haigh ve arkadaşlarının 5432 olguyu incelediği bir çalışmada papiller tiroid kanseri tanısı almış olguların %59,1'inin (3235/5432) tanı anındaki yaşı 40 yaş ve üzerinde idi (75). Shi ve arkadaşları tarafından 26 merkez, 14 farklı ülkeden alınan 6282 papiller tiroid kanseri tanılı olgunun (4799 kadın ve 1483 erkek) verilerinin incelendiği bir çalışmada ortalama yaşın merkezler arasında 34-52 arasında değiştiği, tüm olgular göz önüne alındığında ise ortalama yaşın 44 olduğu bildirilmiştir (76). Çalışmamızda ise tiroid papiller kanserli olgularda ortalama yaş 45.57 ± 1.13 olarak saptanmış olup, tiroid papiller kanseri tanı anındaki yaş ortalamamız literatüre uygundur.

Shi ve arkadaşları tarafından yapılan aynı çalışmada tüm papiller tiroid kanseri varyantlarında tanı anında mikrokanser oranının %20,5, 1cm'den büyük kanser oranının %79,5 olduğu bildirilmiştir (76). Garrel ve arkadaşları tarafından 4208 tiroidektomili olgunun incelendiği çalışmada ise, 251 tiroid papiller kanserli olgu tespit edildi ve bu olguların %25,5 (64/251) papiller mikrokanseri (77). Bilimoria ve arkadaşlarının yaptığı ve 52.173 olgunun incelendiği çalışmada olguların %23,9 (12.469/52.173) papiller mikrokanser ve % 76,1 (39.753/52.173) 1cm ve 1cm'den büyük kanser olarak tespit edilmiştir (78). Bizim çalışmamızda papiller tiroid kanser tanılı olgular kanser boyutuna göre incelendiğinde %54,2' sinin mikrokanser, %45,8' inin 1cm ve 1cm'den büyük kanser olduğu görüldü. Bu durumun çalışmamıza alınan olguların hariç tutma kriterlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Papiller tiroid kanser tanılı olgularımız alt varyantlarına göre incelendiğinde %51,66'sının folliküler varyant, %27,5'inin klasik varyant, %10,83'ünün onkositik varyant, %0,83'ünün şeffaf hücreli varyant, %0,83'ün trabeküler varyant olduğu görüldü. Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klasik varyant olguların %74,8'ini, folliküler varyant %17,9' unu, tall cell varyant %3,8'ini oluşturmaktaydı (76). Yin Lam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 469 papiller kanserli olgunun, %63'ü klasik, %24 ü folliküler, %5 tall cell varyant, %2,5 diffuz sklerozan, %0,2 onkositik varyant olarak saptanmıştır. Alt varyant sıklığımız literatür ile uyum göstermemiştir (79).

Çalışmamızda nodüler guatrli tanılı olguların %80,5'i kadın (145/180), %19,4'ü erkekti (35/180), ortalama yaş $46,9 \pm 0,8$ 'di. Çalışmamızdaki nodüler guatr

tanılı olguların cinsiyet dağılımının Brito ve arkadaşlarının 14 çalışmayı incelediği metaanalizde değerlendirmeye alınan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (79). Yine aynı metaanalizde tek tiroid nodüllü olgularda ortalama yaş 49, multinodüler guatr tanılı olgularda ortalama yaş 46 olarak saptanmıştır (80). Koçak ve arkadaşları tarafından Trabzon ilimizde yapılan çalışmada ise nodüler guatr tanılı olguların %54,5'i kadın (361/662), %45,4'ü erkek (301/662) idi ve yaş ortalaması $47,5 \pm 15,2$ idi (5). Çalışmamızdaki nodüler guatr tanılı olguların yaş ortalamasının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda nodüler guatr grubunun WBC ortalama değeri $7069 \pm 125 \times 10^3 \mu/L$, papiller kanser grubunun $6979 \pm 144 \times 10^3 \mu/L$, kontrol grubunun ise $7700 \pm 261 \times 10^3 \mu/L$ olarak saptandı. Nodüler guatr ve papiller kanserli olguların WBC değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. İki grup arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Yaylacı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tiroidektomi operasyon geçiren 113 hasta incelenmiş ve nodüler guatr ve papiller kanser tanılı olgular karşılaştırılmıştır. Sırası ile WBC değer ortalamaları $6344 \pm 1914 \times 10^3 \mu/L$, $6758 \pm 1682 \times 10^3 \mu/L$ olarak saptanmış ve 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (69). Baldane ve arkadaşlarının çalışmasında ise 66 papiller tiroid kanser, 32 nodüler guatr tanılı olgu ve 28 sağlıklı kontrol grubu olgusu çalışmaya dahil edilmiş ve 3 grup arasında lökosit değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (81).

Çalışmamızda nodüler guatr grubunun ortalama hemoglobin değeri $13,6 \pm 0,08$ gr/dl, papiller kanser grubunun $13,8 \pm 0,1$ gr/dl, kontrol grubunun ise $14,2 \pm 0,2$ gr/dl olarak saptandı. Sadece nodüler guatr grubunun hemoglobin değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Baldane ve arkadaşlarının çalışmasında 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (81). Çalışmalarda nodüler guatr ve tiroid papiller kanserli hastalar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (66, 69). Çalışmamızda literatürden farklı olarak nodüler guatr grubunun hemoglobin değeri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda MCV değeri kontrol grubu ile, nodüller guatr grubu arasında ve kontrol grubu ile tiroid papiller kanser grubu arasında anlamlı olarak farklılık saptanmıştır. MCV değeri kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktür. Kontrol grubunda $85,9 \pm 0,5$ fl, nodüler guatr grubunda ise $87,2 \pm 0,2$ fl ve

papiller tiroid kanseri grubunda $87,4\pm 0,3$ fl olarak saptanmıştır. Papiller tiroid kanseri ve nodüler guatr grubu arasında ise MCV değeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sevinç ve arkadaşlarının çalışmasında papiller kanser ve nodüler guatrlı bireyler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (66).

MCHC değeri için ise çalışmamızda kontrol grubu ile nodüler guatr grupları arasında anlamlı olarak farklılık olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda $34,17\pm 0,2$ pg iken, nodüler guatr grubunda $33,5\pm 0,08$ pg olarak saptanmıştır. Literatürde tiroid patolojilerinde bu parametreyle ilgili bir incelemeye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile papiller tiroid kanserli hastalar ve kontrol grubu ile papiller kanserli hastalar arasında RDW değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak nodüler guatr grubunda RDW değerinin, tiroid papiller kanserine göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada malign ve benign tiroid nodüllü hastaların cerrahi öncesi hemogram parametreleri geriye yönelik taranmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Malign nodül saptanmış bireylerdeki RDW değeri benign nodül ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (68). Yine Sevinç ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 100 tiroidektomili olgunun retrospektif olarak incelendiği çalışmada papiller kanserli grupta RDW değeri $\% 14,5 \pm 1,7$ saptanırken ve benign tiroid nodüllü grupta ise $\% 13,4\pm 0,8$ olarak saptanmış ve $\% 88$ sensitivite ve $\% 70$ spesifite ile yüksek RDW ile papiller tiroid kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (66). Kayılıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan 2010-2014 yılları arasında 103 bireyin (36 malign, 67 benign nodüllü birey) incelendiği retrospektif bir çalışmada ise benign nodüllü bireylerde RDW değeri ortalaması $\% 13,60$, malign nodüllü bireylerde ise $\% 14,30$ olarak saptanmış olup malign tiroid nodülü olan bireylerde RDW' nin arttığı gösterilmiştir (67).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak Yaylacı ve arkadaşlarının 41 tiroid papiller kanser, 38 nodüler guatrlı hastayı incelediği çalışmada ise nodüler guatr ve tiroid papiller kanser grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (69).

Bizim çalışmamızda nodüler guatr grubunda RDW değerinin papiller tiroid kanserine göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuç literatürle uyum göstermemektedir.

Çalışmamızda TSH değerinin kontrol grubunda nodüler guatr ve papiller kanser gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Nodüler guatr ve papiller kanser grupları arasında ise papiller tiroid kanserinde nodüler guatra göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. TSH değeri kontrol grubunda $1,7\pm 0,14$ $\mu\text{IU/ml}$ iken, papiller tiroid kanser grubunda $1,3\pm 0,08$ $\mu\text{IU/ml}$, nodüler guatr grubunda ise $1,15\pm 0,09$ $\mu\text{IU/ml}$ olarak saptanmıştır. Kayılioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında nodüler guatr ve papillar kanser grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (67)

Çalışmamızda kontrol grubunun T3 değerinin nodüler guatr ve papiller tiroid kanserine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ancak nodüler guatr ve papiller kanser grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. T3 değerimiz kontrol, nodüler guatr, ve papiller kanser gruplarında sırası ile $3,4\pm 0,07$ pg/ml , $3,2\pm 0,03$ pg/ml ve $3,26\pm 0,04$ pg/ml olarak bulundu. Kayılioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında nodüler guatr ve papiller kanser grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (67).

Sonuç olarak çalışmamızda RDW değeri, nodüler guatrlı hastalarda papiller kanser grubuna göre yüksek bulunmuştur. Literatüre bakıldığında ise aksine olarak RDW değerinin papiller kanserli hastalarda yüksek saptandığı ya da anlamlı farklılığın saptanmadığı çalışmalar mevcuttur. Bu durum örneklem eksikliğinden ya da çalışmaya dahil edilen bireylerin bölgesel ve kişisel farklılıklarından kaynaklanabilir. Bunu açıklamak için örneklem sayısının fazla olduğu daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Tanı grubundaki olgularımız, tiroidektomi materyali patoloji sonucuna göre sınıflandırıldığında, %60'ının (180/300) nodüler guatrli, %40'ının (120/300) tiroid papiller kanserli bireylerden oluştuğu görüldü.
2. Tiroid papiller kanserli olguların %81,6'si kadın (98/120), %18,3'ü (22/120) erkek cinsiyetindeydi.
3. Tiroid papiller kanserli olgularda ortalama yaş 45.57 ± 1.13 olarak saptandı.
4. Tiroid papiller kanserli olgular, kanser boyutuna göre incelendiğinde %54,2'sinin mikrokanser, %45,8'inin 1cm'den büyük kanser olduğu görüldü.
5. Tiroid papiller kanserli olgular alt varyantlarına göre incelendiğinde %51,66'sının folliküler varyant, %27,5'inin klasik varyant, %10,83'ünün onkositik varyant, %0,83'ünün şeffaf hücreli varyant, %0,83'ün trabeküler varyant olduğu görüldü.
6. Nodüler guatrli olguların %80,5'i kadın (145/180), %19,4'ü erkekti (35/180).
7. Nodüler guatrli olgularda ortalama yaş $46,9 \pm 0,8$ olarak bulundu.
8. Çalışmamızda nodüler guatr grubunun WBC ortalama değeri $7069 \pm 125 \times 10^3 \mu/L$, papiller kanser grubunun $6979 \pm 144 \times 10^3 \mu/L$, kontrol grubunun ise $7700 \pm 261 \times 10^3 \mu/L$ olarak saptandı. Nodüler guatr ve papiller kanserli olguların WBC değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.
9. Nodüler guatr grubunun ortalama hemoglobin değeri $13,6 \pm 0,08$ gr/dl, papiller kanser grubunun $13,8 \pm 0,1$ gr/dl, kontrol grubunun ise $14,2 \pm 0,2$ gr/dl olarak saptandı. Nodüler guatr grubunun hemoglobin değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.
10. MCV değerinin kontrol grubunda, diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Kontrol grubunda $85,9 \pm 0,5$ fl, nodüler guatr grubunda $87,2 \pm 0,2$ fl ve papiller tiroid kanseri grubunda ise $87,4 \pm 0,3$ fl

olarak saptanmıştır. Papiller tiroid kanseri ve nodüler guatr grubu arasında ise MCV değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

11. MCHC değerininin kontrol grubunda, nodüler guatr grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda $34,17 \pm 0,2$ pg iken, nodüler guatr grubunda $33,5 \pm 0,08$ pg olarak saptanmıştır.
12. Çalışmamızda kontrol grubu ile papiller tiroid kanserli ve nodüler guatrlı bireyler arasında RDW değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak nodüler guatr grubunda RDW değerinin, papiller tiroid kanserine göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. RDW değeri kontrol grubunda $\%13,2 \pm 0,19$, nodüler guatr grubunda $\%13,4 \pm 0,07$ ve papiller karsinom grubunda $\%13,19 \pm 0,07$ olarak bulunmuştur.
13. Çalışmamızda TSH değerinin, kontrol grubunda nodüler guatr ve papiller kanser grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Nodüler guatr ve papiller kanser grupları arasında ise papiller tiroid kanserinde nodüler guatra göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. TSH değeri kontrol grubunda $1,7 \pm 0,14$ μ IU/ml iken, papiller tiroid kanser grubunda $1,3 \pm 0,08$ μ IU/ml, nodüler guatr grubunda ise $1,15 \pm 0,09$ μ IU/ml olarak saptanmıştır.
14. Çalışmamızda kontrol grubu T3 değerinin, nodüler guatr ve papiller tiroid kanser gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ancak nodüler guatr ve papiler kanser grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. T3 değeri sırası ile $3,4 \pm 0,07$ pg/ml, $3,2 \pm 0,03$ pg/ml ve $3,26 \pm 0,04$ pg/ml olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Ruggeri RM, Campenni A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is new on thyroid cancer biomarkers. *Biomarker Insights*. 2008;3:237.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*. 2006;154(6):787-803.
3. Yazdani N, Sayahpour FA, Haghpanah V, Amiri P, Shahrabi-Farahani M, Moradi M, et al. Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma. *Pathology-Research and Practice*. 2012;208(2):100-3.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
5. Kocak M, Erem C, Deger O, Topbas M, Ersoz HO, Can E. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine*. 2014;47(1):290-8.
6. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *The Journal of emergency medicine*. 1991;9:71-4.
7. Hu Z, Sun Y, Wang Q, Han Z, Huang Y, Liu X, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013;51(7):1403-8.
8. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(4):635-41.
9. Laufer Perl M, Havakuk O, Finkelstein A, Halkin A, Revivo M, Elbaz M, et al. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;63(1):35-43.
10. Yu HM, Park KS, Lee JM. The value of red blood cell distribution width in subclinical hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(1):30-6.
11. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*. 2013;3(2):73.

12. Bashir H, Bhat MH, Farooq R, Majid S, Shoib S, Hamid R, et al. Comparison of hematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2012;26(4):172.
13. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Polish archives of internal medicine*. 2017;127(5):352.
14. Ries L, Eisner M, Kosar C. SEER Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2004.
15. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
16. DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: IARC; 2004.
17. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, Arnold JE, Ryo UY, Pinsky SM, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation: evaluation of 1056 patients. *New England Journal of Medicine*. 1976;294(19):1019-25.
18. Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident—an epidemiological perspective. *Clinical Oncology*. 2011;23(4):251-60.
19. Jacob P, Bogdanova T, Buglova E, Chepurniy M, Demidchik Y, Gavrillin Y, et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiation research*. 2006;165(1):1-8.
20. Rémy H, Coulot J, Borget I, Ricard M, Guilabert N, Lavielle F, et al. Thyroid cancer patients treated with ¹³¹I: radiation dose to relatives after discharge from the hospital. *Thyroid*. 2012;22(1):59-63.
21. Schonfeld S, Lee C, de Gonzalez AB. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clinical Oncology*. 2011;23(4):244-50.
22. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51(5):701-12.
23. Horn-Ross PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2001;10(9):979-85.
24. Makazlieva T, Vaskova O, Majstorov V. Etiopathogenesis of Differentiated Thyroid Carcinomas. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 Sep 15; 4 (3): 517-522. 2016.

25. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*. 2002;12(10):879-88.
26. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):184-99.
27. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(2):245-62.
28. Nozhat Z, Hedayati M. PI3K/AKT pathway and its mediators in thyroid carcinomas. *Molecular diagnosis & therapy*. 2016;20(1):13-26.
29. Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V, Calder M, Gilbert DR, Kolch W. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *Biochemical Journal*. 2005;392(2):249-61.
30. Sipos J, Mazzaferrri E. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical oncology*. 2010;22(6):395-404.
31. Rosario PW, da Silva AL, Nunes MS, Ribeiro Borges MA, Mourao GF, Calsolari MR. Risk of malignancy in 1502 solid thyroid nodules >1 cm using the new ultrasonographic classification of the American Thyroid Association. *Endocrine*. 2017;56(2):442-5.
32. Grani G, Lamartina L, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Falcone R, et al. Sonographically estimated risks of malignancy for thyroid nodules computed with five standard classification systems: changes over time and their relation to malignancy. *Thyroid*. 2018;28(9):1190-7.
33. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ceriani L, Anton Verburg F. Postsurgical thyroid remnant estimation by 99mTc-pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head & neck*. 2011;33(4):552-6.
34. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & neck oncology*. 2010;2(1):11.
35. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules: Indications, Procedures and Interpretation. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(20):353.
36. Milano AF. Thyroid Cancer: 20-Year Comparative Mortality and Survival Analysis of Six Thyroid Cancer Histologic Subtypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration (SEER* Stat 8.3. 2) A Systematic Review of 145,457 Cases for Diagnosis Years 1993–2013. *Journal of Insurance Medicine*. 2018;47(3):143-58.

37. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? the increasing impact of overdiagnosis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(7):614-7.
38. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(3):784-91.
39. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
40. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(11):3637-42.
41. Igci YZ, Arslan A, Akarsu E, Erkilic S, Igci M, Oztuzcu S, et al. Differential expression of a set of genes in follicular and classic variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocrine pathology*. 2011;22(2):86-96.
42. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
43. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;117(1):143-50.
44. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*. 1994;97(5):418-28.
45. Motosugi U, Murata S-I, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid*. 2009;19(5):535-7.
46. Vayısoğlu Y, Özcan C. *Jou r*.
47. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144(6):1070-8.
48. DeGroot L, Kaplan E, Shukla M, Salti G, Straus F. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(10):2946-53.

49. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):3713-20.
50. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(1):44-52.
51. Wada N, Duh Q-Y, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Annals of surgery*. 2003;237(3):399.
52. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *The American journal of surgery*. 1997;174(5):474-6.
53. Marsh Jr W, Bishop J, Darcy T. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Hematologic pathology*. 1987;1(2):117-23.
54. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzis G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *Journal of clinical medicine research*. 2013;5(2):121.
55. Kemal Y, Demirag G, Baş B, Önem S, Teker F, Yücel İ. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(5):823-7.
56. Wei T-T, Tang Q-Q, Qin B-D, Ma N, Wang L-L, Zhou L, et al. Elevated red blood cell distribution width is associated with liver function tests in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;64(2):149-55.
57. Wei TT, Wang LL, Yin JR, Liu YT, Qin BD, Li JY, et al. Relationship between red blood cell distribution width, bilirubin, and clinical characteristics of patients with gastric cancer. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017.
58. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):753-6.
59. Baicus C, Caraiola S, Rimbasi M, Patrascu R, Baicus A. Utility of routine hematological and inflammation parameters for the diagnosis of cancer in involuntary weight loss. *Journal of investigative medicine*. 2011;59(6):951-5.

60. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(2):115-32.
61. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(4):628-32.
62. Föhrhéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *American heart journal*. 2009;158(4):659-66.
63. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Critical care*. 2012;16(3):R89.
64. Qin Y, Wang P, Huang Z, Huang G, Tang J, Guo Y, et al. The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer. *Medicine*. 2017;96(17).
65. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Tekce B, Savli H, Tekce H, et al. Could Red Cell Distribution Width be a Marker in Hashimoto's Thyroiditis? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122(10):572-4.
66. Sevinc B, Karahan O, Ay S, Aksoy N, Okus A. Red cell distribution width as a marker of thyroid papillary carcinoma. *Translational Surgery*. 2016;1(2):41.
67. Kaylıoğlu SI, Dinc T, Sozen I, Senol K, Katar K, Karabeyoğlu M, et al. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (AUS/FLUS): Analysis of variables associated with outcome. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(23):10307-11.
68. Aktas G, Sit M, Karagoz I, Erkus E, Ozer B, Kocak MZ, et al. Could Red Cell Distribution Width be a Marker of Thyroid Cancer? *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*. 2017;27(9):556-8.
69. Yaylaci S, Tosun O, Sahin O, Genc AB, Aydin E, Demiral G, et al. Lack of variation in inflammatory hematological parameters between benign nodular goiter and papillary thyroid cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(4):2321-3.
70. Colcock B. Thyroid cancer and nodular goiter. *Rhode Island medical journal*. 1954;38(2):83.
71. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian heart journal*. 2012;64(4):380-7.

72. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(9):5393.
73. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Annals of surgery*. 2007;246(3):375.
74. Yildiz SY, Berkem H, Yuksel BC, Ozel H, Kendirci M, Hengirmen S. The rising trend of papillary carcinoma in thyroidectomies: 14-years of experience in a referral center of Turkey. *World journal of surgical oncology*. 2014;12(1):34.
75. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(1):81-9.
76. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;101(1):264-74.
77. Garrel R, Cartier C, Marvaso V, Corpelet D, Makeieff M, Crampette L, et al. Our experience with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*. 2002;123(4):239-42.
78. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Linn JG, Freel A, Yeh JJ, Stewart AK, et al. Utilization of total thyroidectomy for papillary thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2007;142(6):906-13. e2.
79. Lam AK-Y, Lo C-Y, Lam KS-L. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocrine pathology*. 2005;16(4):323-30.
80. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(4):449-55.
81. 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):2671-4.