



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD LEZYONLARINDA  
İNHİBİN ALFA İMMÜNOREAKTİVİTESİ

DR. GÜLCAN KAYA  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. İCLAL GÜRSES

MERSİN - 2012



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD LEZYONLARINDA  
İNHİBİN ALFA İMMÜNOREAKTİVİTESİ

DR. GÜLCAN KAYA  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. İCLAL GÜRSES

Bu tez, BAP-TF CTB 2011 -2 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

MERSİN - 2012

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, tez çalışmam boyunca bana yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. İclal Gürses'e, kesitler konusunda yardımlarını unutmayacağım teknisyen Fatma Bulut ve immünohistokimyasal boyamalarda yardımlarından dolayı teknisyen Esin Kanber'e, tezimin istatistiksel çalışma bölümünde bana yardımcı olan Mersin Üniversitesi Bioistatistik Bölümü Araş. Gör. Dr. Mehmet Ali Sungur'a, bilgi paylaştığımız ve uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, eğitim süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen laboratuvar teknisyeni arkadaşlarıma, özverili çalışmalarından dolayı sekreterlik bölümü çalışanlarımıza, eğitim hayatım boyunca beni destekleyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	6
İNGİLİZCE ÖZET.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER .....	13
2.1. TGFβ ailesi ve inhibin.....	14
2.1.1. İnhibin, yapısal özellikleri ve fonksiyonları .....	15
2.1.2. Endokrin ve diğer tümörlerde inhibin ekspresyonu.....	16
2.2. Tiroid.....	17
2.2.1. Embriyoloji .....	17
2.2.2. Anatomi .....	17
2.2.3. Histoloji.....	18
2.2.4. Fizyoloji.....	19
2.3. Tiroiditler.....	19
2.3.1. Otoimmün ( Lenfositik ve Hashimoto ) tiroiditler.....	19
2.4. Hiperplaziler.....	20
2.4.1. Graves hastalığı (difüz toksik guatr).....	20
2.4.2. Nodüler hiperplazi (difüz ve multinodüler guatr).....	20
2.5. Tiroid tümörleri.....	22
2.5.1. Dünya Sağlık Örgütü Tiroid Tümörleri Sınıflaması .....	22
2.5.2. Benign neoplastik grup.....	22
2.5.2.1. Foliküler adenom.....	22
2.5.2.2. Foliküler adenom onkositik varyant .....	23
2.5.3. Malign neoplastik grup.....	23
2.5.3.1. Papiller karsinom .....	23
2.5.3.2. Foliküler karsinom.....	24
2.5.3.3. Foliküler karsinom onkositik varyant.....	25
2.5.3.4. Medüller karsinom .....	25
2.6. Tiroid lezyonlarında kullanılan immünohistokimyasal belirleyiciler.....	26
2.6.1. Foliküler hücreler için spesifik olan belirleyiciler.....	26
2.6.2. Tiroid lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılan belirleyiciler.....	26
2.7. Tiroid lezyonlarında moleküler değişiklikler.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1. Olgu seçimi.....	30
3.2. İmmünohistokimyasal yöntem.....	30
3.3. İmmünoreaktivitenin değerlendirilmesi.....	31
3.4. İstatistik değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Nonneoplastik grup.....	33
4.2. Neoplastik benign grup.....	38
4.3. Neoplastik malign grup.....	43
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	77
9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	79
10. TABLOLAR DİZİNİ.....	80

## ÖZET

### Tiroid Lezyonlarında İnhibin Alfa İmmünoreaktivitesi

İnhibin, TGF $\beta$  ailesinin bir üyesidir, bir  $\alpha$  ve iki  $\beta$  subünitinin birinden oluşan disülfid bağlı 32 kDa molekül ağırlığına sahip dimerik bir glikoproteindir. Overin granüloza ve teka hücreleri, testisin Sertoli ve Leydig hücrelerinde sentezlenir. İnhibin kadınlarda folikül matürasyonu ve ovulasyon, erkeklerde tonik sperm üretiminin devamıyla yakından ilgili, hipofiz FSH sekresyon ve sentezini düzenleyen endokrin bir hormondur. İki izoformu vardır; inhibin A ve inhibin B.

İnhibin'in etkileşim halinde olduğu TGF $\beta$  ailesinin diğer bir üyeside aktivin'dir. İnhibin aktivin'in zıt biyolojik etkiye sahip potent inhibitörüdür. Aile üyeleri ortak sinyal yolu, reseptör/koreseptör ve moleküllerini kullanmaktadır; ancak aralarında henüz tam aydınlatılmamış karmaşık ilişkiler mevcuttur ve her birinin kendine özgü görevleri vardır.

İnhibin A'nın çeşitli tümörlerde immünohistokimyasal ekspresyonunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Jinekolojik tümörlerde tanınabilir değeri vardır. Overin seks kord stromal tümörlerinde (granüloza hücreli tümör, fibrotekom, Sertoli hücreli tümör, Sertoli-Leydig hücreli tümör), adrenokortikal tümörlerde, erkeklerin testiküler germ hücreli tümörlerinde, prostat kanserlerinde ve santral sinir sistemi tümörlerinden hemanjioblastom'da eksprese edilir.

Mersin Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı arşivi'nden sağlanan, 1998-2011 yılları arasında tiroid lezyonu nedeni ile total tiroidektomi veya lobektomi geçirmiş 133 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmamızda inhibin A immünoreaktivitesi incelenmiştir. Lezyonlar nonneoplastik ve neoplastik olarak iki gruba ayrılmıştır. Neoplastik olanlar da benign ve malign olarak iki alt gruba bölünmüştür. Nonneoplastik grupta nodüler hiperplazi (NH), Hashimoto tiroiditi (HT) ve Basedow Graves (BG) hastalığı, neoplastik benign grupta foliküler adenom (FA) ve Hurthle hücreli adenom (HHA), neoplastik malign grupta ise foliküler karsinom (FK), papiller karsinom (PK), foliküler karsinom onkositik varyant (FKOV) ve medüller karsinom (MK) bulunmaktadır.

Bizim tiroid lezyonlarındaki çalışmamız sonucunda neoplastik (FK, PK, MK, FA) grubun nonneoplastik (NH, BG) gruba (yaygınlık;  $p=0,003$ , yoğunluk;  $p=0,005$ ), neoplastik malign (FK, PK, MK) grubun ise neoplastik benign (FA)

gruba oranla (yaygınlık; p=0,001, yoğunluk; p=0,001) anlamlı şekilde inhibin eksprese ettiğini gördük. Antiteler arasında foliküler karsinom en fazla inhibin eksprese eden tümördür, bunu papiller karsinom ve medüller karsinom izlemektedir. Çalışmamızda foliküler karsinom başta olmak üzere tüm tiroid lezyonlarında malignden benigne doğru azalan inhibin ekspresyonu izlenmektedir. Aynı zamanda foliküler karsinomda kapsülü invaze eden tümör hücrelerinde ve PK'un kötü klinik gidişi bilinen "tall cell" varyantında belirgin boyanma izlenmesiyle, tümör hücrelerinin agresifleştikçe boyanma oranının arttığı görülmüştür.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz verilerin rutin patoloji çalışmalarında malignite tanısı yanısıra özellikle foliküler adenom-foliküler karsinom ayırıcı tanısında ve foliküler karsinomun kapsül invazyonunun değerlendirilmesinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Literatürdeki bilgiler ışığında malign tiroid lezyonlarındaki inhibin alfa ekspresyonunun yolaktaki bir direnç sonucu (ALK4 azalması, SMAD7 ekspresyonu gibi) aktivin artışını takip eden sekonder bir sonuç olabileceği düşünülmüştür. Eş zamanlı inhibin kan düzeyi tespiti ile yolaktaki direncin kontrolü ve bu ekspresyonun aktivin artışına sekonder olduğunun ispatlanması gereklidir. Aktivin, sinyal yolundaki reseptör, koreseptör ve sinyal proteinlerinin inhibin ile birlikte araştırılması artmış ekspresyonun biyolojik anlamını aydınlatmaya faydalı olacaktır. Ayrıca moleküler çalışmalarla inhibinde molekülün yapısal hasarı ve mutasyonun olup olmadığının incelenmesi katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** İnhibin, immünohistokimya, malign tümör, TGF $\beta$ , tiroid.

## ABSTRACT

### Inhibin Alpha Immunoreactivity in Thyroid Lesions

Inhibin alfa is a member of TGF $\beta$  superfamily, it is a disulfide –linked 32 kDa dimeric glycoprotein composed of an  $\alpha$ -subunit and one of two  $\beta$ -subunits. Inhibin being synthesized in granulosa and theca cells of ovary and Sertoli/Leydig cells of testis. Inhibin is an endocrin hormone which regulates FSH secretion and syntesis of pituitary gland and closely related follicul maturation and ovulation of women, tonic sperm production's continuation of men. It has two isoforms; inhibin A and inhibin B.

Activin is an other member of TGF $\beta$  superfamily interaction with inhibin. Inhibin is potent inhibitor of activin and has opposite biologic effect. In the signal pathway, members of the family share the same receptor/co-receptor and molecules however there are complex relationship between the members and all of them have peculiar mission.

There are many studies about immunohistochemical expression of inhibin A in various tumors. It has diagnostic value in gynecologic tumors. It is expressed ovarian sex cord tumors (granulosa cell tumor, fibrotechoma, Sertoli cell tumor, Sertoli/Leydig cell tumor), adrenocortical tumors, testicular germ cell tumors of men, prostat carcinoma and hemangiomas (a tumor which belongs to central nervous system).

133 thyroid lesion which undergone total thyroidectomy or lobectomy were retrieved from the pathology archives of Mersin University Medical School from 1998 to 2011. Inhibin A immunoreactivity were examined in our study. Lesions were seperated two groups; nonneoplastic and neoplastic. Neoplastic lesions were also divided two subgroups; benign and malignant. There are nodulary hyperplasia (NH), Hashimoto's thyroiditis (HT), and Basedow Graves (BG) disease in nonneoplastic group; follicular adenoma (FA) and Hurthle cell adenoma (HCA) in neoplastic benign group; follicular carcinoma, papillary carcinoma, follicular carcinoma oncocytic variant and medullary carcinoma (FC, PC, FCOV, MC) in malignant neoplastic group.

At the end of our study with thyroid lesions we have seen that neoplastic group (FC, PC, MC, FA) expressed significant inhibin alfa in comparison to nonneoplastic group (NH, BG) (diffusiveness;  $p=0,003$ , consistency;  $p=0,005$ ), and neoplastic malign group (FC, PC, MC) expressed significant inhibin alfa in



comparison to neoplastic benign group (FA) (diffusiveness;  $p=0,001$ , consistency;  $p=0,001$ ). Follicular carcinoma is the most of inhibin-expressing tumor between all entities; papillary carcinoma and medullary carcinoma followed it respectively.

At the same time, because we saw the strong staining of tumor cells in capsule invasion region in follicular carcinoma and the evident staining in ‘tall cell’ variant of papillary carcinoma, we thought when the tumor cells became aggressive, the staining of that cells were became strong.

In conclusion the data which we have obtained could be valuable in routine pathology practice; the diagnosis of malignancy, especially differential diagnosis of follicular adenoma/follicular carcinoma and evaluation of capsule invasion. In the light of the current literature we thought inhibin alfa expression in malignant thyroid lesions should be secondary result which is following activin expression as a result of the resistance in signal pathway (ALK4 decrease, SMAD7 expression etc.). Nevertheless the resistance should be proved by the measurement inhibin’s serum level simultaneously. The simultaneous measurement of receptor, co-receptor and signal proteins in signaling pathway, activin and inhibin will be useful to illuminate the biological meaning of the increased expression. The examination of structural damage and mutations of inhibin with molecular studies will contribute it.

**Key words:** Inhibin, immunohistochemistry, malignant tumor, TGF $\beta$ , thyroid.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid endokrin organlar içerisinde neoplastik lezyonların en fazla görüldüğü organdır. Bu sebepten tiroid nodüllerinin biyolojik davranışları patoloğların ilgisini çekmektedir. Ancak benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması tanı güçlüklerine ve patoloğlar arasında değerlendirme farklılıklarına yol açmaktadır.

Bugüne kadar immünohistokimyasal belirleyicilerle olan çalışmalar ayırıcı tanıyı büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Bu belirleyicilerden bazıları sitokeratin 19 (CK19), HBME-1, Galektin-3'dür. Fakat benign ve malign lezyonlar ve bunların varyantlarıyla ilgili ayırıcı tanı güçlükleri halen mevcuttur.

TGF $\beta$  dimerik büyüme faktörlerini ihtiva eden ve 42 üyesi olan büyük bir ailedir. Serin-treonin kinaz reseptörleri aracılığı ile etki gösterirler. Bu sitokinler büyüme, gelişme, diferansiyasyon, üreme, yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu ve immün sistem fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. Bu ailenin üyelerinden bazıları; kemik morfogenezik protein (BMPs), büyüme ve diferansiyasyon faktörleri (GDFs), aktivin, inhibin, antimüllerian hormon (AMH) dur<sup>1,2</sup>.

İnhibin, 32 kDa molekül ağırlığına sahip dimerik bir glikoproteindir<sup>3</sup>. Disülfid bağları ile bağlı bir  $\alpha$  ve iki  $\beta$  subünitinin birinden oluşur. İki izoformu vardır; inhibin A ( $\alpha$ - $\beta$ A), inhibin B ( $\alpha$ - $\beta$ B)<sup>3,4</sup>. İnhibin, TGF $\beta$  ailesinin bir üyesi olmasının yanı sıra endokrin bir hormondur. Overin granüloza ve teka hücreleri, testisin Sertoli ve Leydig hücrelerinde sentezlenir. Erkeklerde inhibin sentez ve sekresyonu Sertoli hücre fonksiyonu ve sperm sayısı ile pozitif korelasyon gösterirken, kadınlarda folikül gelişimi ve gebeliğin fizyolojik adaptasyonunda rol oynar. Hipofiz FSH sentez ve sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder. Yapılan hayvan çalışmalarında gonadlarda (steriodogenezis ve gametogenezisi de kapsayan) diferansiyasyon ve proliferasyonda parakrin/otokrin düzenleyici olduğu düşünülmektedir<sup>5</sup>.

İnhibin'in etkileşim halinde olduğu TGF $\beta$  ailesinin diğer bir üyeside aktivin'dir. İnhibin aktivin'in zıt biyolojik etkiye sahip potent inhibitördür.  $\beta$ A veya  $\beta$ B subüniti dimerine sahip olan aktivin hipofiz gonadotropoları tarafından salınır, FSH sentezini stimüle eder<sup>6</sup>. Gonad kökenli inhibin'le etkileri antogonize edilir. İnhibin'in etki mekanizmasıyla ilgili çok az şey bilmemize rağmen, aktivin sinyal yolu iyi tanımlanmıştır. İnhibin aktivin'in parakrin etkilerini negatif

feedback ile azaltır, aynı zamanda yapısal benzerlik nedeni ile fonksiyonel antogonistidir<sup>5,6</sup>.

TGF $\beta$  ailesinin üyeleri tipl ve tipl serin-treonin reseptör kinaz'la (TGF $\beta$ RI ve TGF $\beta$ RII) kompleks oluşturarak sinyal yolunu başlatır. Aktif tipl reseptörler komşu tipl reseptörleri fosforile ve aktive ederler<sup>2,5,6</sup>. Aktive tipl reseptör SMAD proteinlerini fosforile ederler<sup>3,4,6</sup>. Bu proteinler nükleusa giderek gen ekspresyonunu kontrol ederler<sup>5,6</sup>. İnhibin A ve inhibin B, aktivin tipl reseptörlerine bağlanırlar. Bu reseptörlere aktivinden daha az afinite gösterdikleri düşünülmektedir. Teorik olarak daha yüksek konsantrasyonlarda kompetitif bağlanarak aktivin sinyalini inhibe ederler<sup>5,6</sup>.

Yüksek konsantrasyondan başka inhibin bağlayan proteinler veya ko-reseptörler inhibin'in aktivin reseptörlerine afinitesini artırırırlar. Bilinen inhibin ko-reseptörleri inh BP/120 ve betaglikan'dır. Betaglikan bir transmembran proteindir. TGF $\beta$  ailesinin üyeleri için bir ko-reseptördür, çeşitli aile üyelerinin hayati rollerini regüle eder ve ayarlar. İnhibin B ve inh BP/120 varlığında, aktivin A stimüle gen transkripsiyonu önemli ölçüde azalır<sup>6,7</sup>. Bu da, inhibin B'nin aktivin A etkinliğini antogonize etmesinde inh BP/120'nin rolü olduğunu düşündürür<sup>6,7</sup>. TGF $\beta$  ailesinin üyeleri ortak reseptörleri kullanmaktadırlar, aralarında henüz tam olarak aydınlatılamamış karmaşık ilişkiler vardır.

İnhibin alfa'nın birçok tümörde immünohistokimyasal ekspresyonunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Jinekolojik tümörlerde tanısal değeri vardır. İnhibin alfa overin seks kord stromal tümörlerinde (granüloza hücreli tümör, fibrotekom, sertoli hücreli tümör, sertoli-leydig hücreli tümör) eksprese edilir. Adrenokortikal tümörlerde de ekspresyonu bildirilmiştir<sup>8</sup>. İnhibin yolağında genetik değişikliklerin erkeklerin testiküler germ hücreli tümör oluşumunda rolü vardır<sup>9</sup>. Prostat kanserlerinde inhibin alfa subünitinin prometastatik olduğu ve ekstrakapsüler yayılımla ilgisi bulunduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. İnhibin alfa santral sinir sistemi tümörlerinden hemanjioblastom'da eksprese edilir<sup>11,12</sup>. Literatürde inhibin alfa'nın akciğer adenokarsinomu'nun kötü prognozuyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>13</sup>. Renal ve hepatosellüler karsinom'un ayırıcı tanısında inhibin yararlı bir belirleyicidir<sup>14</sup>.

Literatürde TGF $\beta$ , aktivin A ve SMAD proteinlerinin tiroid papiller ve foliküler kanserlerinde varlığını bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

TGF $\beta$  ve aktivin normal tiroid folikül hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder<sup>15,16</sup>. Matsuo ve arkadaşları çalışmaları sonucunda tiroid papiller ve foliküler karsinomu'nun TGF $\beta$  ve aktivin eksprese ettiklerini, bu tümörlerin gelişiminde sinyal yolu bozukluğunun rolü olduğunu söylemişlerdir. Bu sebeple TGF $\beta$  ve aktivin sinyalini aydınlatmak için SMAD2/3, SMAD4 ve SMAD7'nin ekspresyonunu araştırmışlar, sonuçta papiller ve foliküler tiroid karsinomlarında SMAD2/3 immüno pozitifitesinin normal ve multinodüler guatr'lı olgulardan fazla olduğunu, SMAD4 ve SMAD7'nin ise benign ve malign lezyonlarda sırasıyla nükleer ve sitoplazmik pozitive gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, TGF $\beta$  ve/veya aktivin sinyal yolunun sağlam olduğunu, bunun tümör progresyonunu yavaşlattığını, fakat inhibitör SMAD7'nin aşırı artması sonucunda bu antogonizmanın zayıfladığını tespit etmişlerdir<sup>15</sup>.

Schulte ve arkadaşları tiroid papiller ve foliküler kanser hastalarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ActRI (ALK4: Activin like kinase4) reseptörlerinin normal tiroide göre 3 misli azaldığını izlemişlerdir<sup>16</sup>. Malign tümör gelişiminde büyüme inhibitörü sinyallerden kaçmak majör karakteristiktir. TGF $\beta$ 1 sinyal sistemi parakrin büyüme kontrolünde önemlidir. Hücreler proliferasyonu sınırlandırmak ve böylece dokuların şekil ve organizasyonunu devam ettirmek için aktivin sinyal yolu ile aynı doğrultuda hareket eder. TGF $\beta$  tipli reseptörün tipli reseptöre oranı tiroid kanserlerinde azalmıştır. TGF $\beta$ 1 ve aktivin için tipli reseptörlerin büyüme inhibisyonu için daha spesifik olduğu görülmektedir<sup>16</sup>.

Ancak literatürde inhibin A'nın tiroid lezyonlarındaki ekspresyonunu değerlendiren bir çalışma henüz yoktur. Bu çalışmanın amacı tiroidin neoplastik ve nonneoplastik lezyonlarında inhibin A'nın ekspresyonunu, ayırıcı tanıdaki ve patogenezdaki olası rolünün değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TGF $\beta$ ailesi ve inhibin

TGF $\beta$ , 42 üyesi olan büyük bir ailedir. TGF $\beta$  ailesinin peptid yapısı birbirine oldukça benzeyen en az üç izoformu vardır. İyi bilinen üçü TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, TGF $\beta$ 3'tür. TGF $\beta$ 1 ailenin prototipidir ve bütün aile üyeleri bu izoforma benzer. Ligandlar üç boyutlu yapıdadır ve sol ele benzer. Merkezde santral sistin düğümü ve bundan ayrılan 4 'parmak' mevcuttur<sup>17,18</sup>. Yapısında 7 adet sistein rezidü bulunur. Bunlardan 6 tanesi disülfid bağlarla bağlanarak sistin düğümünü oluşturur. 7.'si ise diğer monomerin 7. sistein'ine disülfid bağı ile bağlanır. Bu yapı nonkovalent bağların yanısıra hidrojen bağı ile daha stabil hale gelir. İntermoleküler disülfid yapı subünitlerin simetrik olmasına yol açar ve ligand etrafındaki hidrofobik yapı ilave bir stabilizasyon sağlar<sup>18</sup>.

TGF $\beta$  ailesinin 5 bağlanma reseptörü (RII) ve 7 sinyal reseptörü vardır (RI). Bu ailenin üyeleri çoğunlukla disülfid bağılı dimerlerdir (GDF-9 ve BMP-15 hariç). TGF $\beta$ 'nın üç hücre yüzey reseptörü vardır. Bunlar; TGR1, TGR2, TGR3'dür. RI ve RII reseptörlerine serin-treonin kinazlar da denir. Tipli ve tipli reseptörlerinin intrasellüler serin-treonin kinaz bilgi bölgeleri vardır. Oysa tiplii reseptörünün sadece kısa bir intrasellüler bölgesi bulunur<sup>17,22</sup>. TGF $\beta$  normal epitelyal hücrelerde ve onkogenezin erken dönemlerinde antiproliferatif bir faktör olarak rol oynar.

Bu ailenin üyelerinden olan inhibin ve aktivin yapıcı dimerik protein kompleksleridir. Her bir kompleks birbirine tek bir disülfid bağı ile bağlı iki monomerden oluşur (Tablo1).

**Tablo1:** İnhibin ve aktivinin fonksiyonları ve yapısal özellikleri.

	Fonksiyon	Kompleks	Dimer subünit	
			1	2
İnhibin	FSH sekresyonu inhibe eder	İnhibin A	$\alpha$	$\beta$ A
		İnhibin B	$\alpha$	$\beta$ B
Aktivin	FSH sekresyonu stimüle eder	Aktivin A	$\beta$ A	$\beta$ A
		Aktivin AB	$\beta$ A	$\beta$ B
		Aktivin B	$\beta$ B	$\beta$ B

İnhibin ve aktivin, birbiri ile ilişkili gen ve proteinlerle aynı aileden olsalarda subünit kompozisyon değişikliği sebebiyle ayrılırlar. İnhibin endokrin bir hormondur. Klasik feedback ve negatif feedback ile aktivinin parakrin etkilerini inhibe eder. Fonksiyonel antagonist gibi davranmasının sebebi yapısal benzerliktir<sup>19</sup>.

Aktivin diğer üyeler gibi iki tip transmembran serin-treonin kinaz reseptörüyle etkileşerek sinyal yolunu başlatır. Bunlar tipl (ALK4 veya ActRIB) ve tiplI (ActRII) reseptörleridir<sup>20</sup>. İnhibin, aktivin tiplI reseptörlerine bağlanır, ActRII üzerinde inhibin ve aktivin aynı bağlanma bölgesini paylaşır. Hipofiz gonadotrop düzeyinde aktivin, ActRII'ye bağlanarak FSH'ı stimüle eder. TiplI reseptörler de tipl reseptörleri fosforile eder<sup>18, 20</sup>.

İnhibin, alfa subüniti ile aktivin'den ayrılır, alfa subünitinin çok üretildiği bazı dokularda özellikle gonadlarda inhibin üretimi aktivini geçer ve hedef hücrelerle aktivin'den daha çok inhibin etkileşir. TiplI reseptör (ActRIIA veya ActRIIB) ile etkileştikten sonra bu reseptörde tipl reseptörü fosforilleyerek aktive eder. Tipl reseptör serin-treonin kinaz reseptörüdür, sitoplazmik SMAD transkripsiyonel düzenleyicilerini fosforile eder. Fosforile olan SMAD proteinleri nükleusa gider ve gen transkripsiyonunu kontrol eder. Üç sınıf SMAD proteini tanımlanmıştır. Bunlar; reseptör spesifik SMAD, mediatör SMAD ve inhibitör SMAD'tır<sup>21</sup>.

1- *Reseptör spesifik SMAD*: SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5 ve SMAD8 bu gruba dahildir ve heterodimerik reseptör kompleksleri tarafından aktive edilirler. SMAD2 ve SMAD3 TGF $\beta$  ve aktivin reseptör kompleksi tarafından; SMAD1, SMAD5 ve SMAD8 ise BMP tip1 reseptörleri tarafından aktive edilirler<sup>21,22</sup>.

2- *Mediatör SMAD*: Bu grupta SMAD4 vardır. SMAD4 aktive olan reseptör spesifik SMAD'la temas geçer ve nükleusa girer. Transkripsiyon ko-faktörü olarak rol oynar<sup>21,22</sup>.

3- *İnhibitör SMAD*: SMAD6 ve SMAD7 inhibitör olarak görev yapan SMAD'lardır. Fosforilasyon, heteromerizasyon ve reseptör spesifik SMAD'ın translokasyonunu önleyerek etki gösterirler<sup>21,22</sup>.

İnhibin'in aktivin A stimülasyonunu antogonize etmesine aracılık eden iki protein betaglikan ve inh BP/120'dir<sup>6,7,19,23</sup>. Memelilerde inhibin ActRII reseptörlerine bağlanır. İlaveten aksesuar bir bağlayıcı protein olan

betaglikanı'da bağlar. Betaglikan bir transmembran proteindir. TGRIII olarak da bilinir<sup>19,23</sup>.

İnhibin'in ActRIIA ve ActRIIB'ye bağlanması betaglikan varlığında artar<sup>19,23</sup>. İn BP/120, betaglikana benzer şekilde etki eder. Büyük bir ekstrasellüler bölgesi, tek bir transmembran bilgi merkezi ve kısa bir intrasellüler kuyruğu vardır. İn BP/120 ön hipofiz gibi inhibin'in hedef dokularında daha fazla salgılanır<sup>24</sup>.

Aktivin'in fonksiyonları yüksek afinite gösteren inhibitörler olan folistatin tarafından düzenlenir. Ayrıca naggin, gremlin, chordin adı verilen proteinlerde aktivin'i antogonize eder<sup>25</sup>.

### **2.1.1 İnhibin'in yapısal özellikleri ve fonksiyonları**

İnhibin kadınlarda folikül matürasyonu ve ovulasyon, erkeklerde tonik sperm üretiminin devamıyla yakından ilgilidir. Matür overde iki temel bölge vardır; korteks ve medulla. Korteks, germinal epitel ve folikül içerir. Medulla stroma içerir. Menstrüel siklus boyunca primordial foliküller ovulasyon için matür folikül haline gelir yada atrezi sonucunda dejenere olur. Ovulasyondan sonra ovum atıldığında granuloza ve teka interna'dan kalan hücreler luteinize olur. Korpus luteum luteal faz boyunca kalır, fakat hamilelik gerçekleşmezse dejenere olur. Primordial foliküller preantral ve antral folikülleri oluşturmak üzere folikülogenezise uğradığı zaman inhibin oluşturmak üzere gonadotropinlere hassas hale gelir. Bu durum oosit'i çevreleyen granuloza hücre tabakasında olur. FSH seviyeleri geç luteal ve erken foliküler fazda artar. FSH stimülasyonunda serum inhibin B özellikle artar. Sonra negatif feedback olur, inhibin B artması sonucunda (ovulasyondan önce) FSH düşer. LH'dan sorumlu dominant folikül inhibin B'den daha çok inhibin A üretir. Siklusun luteal fazında inhibin A artar, böylece menstrüel siklus boyunca inhibinler farklı seviyelerde eksprese edilirler<sup>26</sup>.

Testis'de Sertoli ve Leydig hücrelerinde özellikle inhibin B üretilir. Bu hücrelerde inhibin B androjen üretimini inhibe eder<sup>26</sup>.

İnhibin adrenal, over, testis gibi bazı organlarda tümör süpresör olarak işlev görmektedir. İnhibin alfa hedeflenerek delesyonu sağlanan inhibin eksik dişi ve erkek farelerde seks kord stromal tümör gelişmesi çok yüksek bir

orandadır. Aktivin tiplIA reseptör yokluğu over ve testis tümörü gelişimini engellemez. Aktivin'in de tümör supresör olabileceği düşünülmektedir<sup>27</sup>.

### **2.1.2. Endokrin ve diğer tümörlerde inhibin ekspresyonu**

İnhibin TGF $\beta$  ailesine dahil büyüme ve diferansiyasyon faktörüdür. İlk olarak hipofiz FSH'ını düzenleyen gonadal kökenli düzenleyiciler olduğu bulunmuş fakat daha sonra çeşitli dokularda birçok etkileri olduğu tespit edilmiştir. İnhibin ve aktivin'in pankreasın endokrin tümörleri, granüler hücre özelliklerine sahip sinovyal sarkom gibi endokrin ve nonendokrin birçok tümörde varlığı gösterilmiştir<sup>28,29</sup>.

İnhibin'in çeşitli tümörlerde immünohistokimyasal ekspresyonu da araştırılmıştır. Jinekolojik tümörlerde inhibin alfa ekspresyonu uzun süreden beri bilinmektedir. Bunlar; overin seks kord stromal tümörleridir (granüloza hücreli tümör, fibrotekom, fibrosarkom, Sertoli hücreli tümör, Sertoli-Leydig hücreli tümör)<sup>30,31</sup>. Adrenokortikal tümörlerde de ekspresyonu bildirilmiştir<sup>32,33</sup>. İnhibin yolağında genetik değişikliklerin erkeklerin testiküler germ hücreli tümör patogenezinde rolü olduğu, ayrıca inhibin alfa subünitinin prostat kanser gelişimi ile ilgisi bulunduğu gösterilmiştir<sup>34,35</sup>. İnhibin alfa; adrenokortikal ve adrenal medüller tümörlerin<sup>36</sup>, renal ve hepatosellüler karsinomların<sup>37</sup>, endometrial ve primer over tümörlerinin<sup>38</sup>, hemanjioblastom ve metastatik berrak renal hücreli karsinomun ayırıcı tanısında yararlı bir belirleyici olarak kullanılmaktadır<sup>39,40</sup>.



## 2.2. TIROİD

### 2.2.1. Embriyoloji

İnsan tiroidi gelişimi ilk olarak bir median ve iki lateral endoderm kalınlaşması olarak başlar. Median kalınlaşma foramen çekumda primitif farinks zemininde kaudal olarak büyüyen median kanal benzeri invaginasyondan gelişir. Tiroglossal kanal olarak da bilinen bu yapı büyüyen tiroid glandının temelini oluşturur. Önce sferiktir fakat 7. gebelik haftası civarında nihai yeri olan trakea önüne ulaştığı zaman bilobe hale gelir. Bu aşağı migrasyondan sonra tiroglossal kanal atrofiye uğrar. Hatalı migrasyon veya direnç gösterirse ektopik tiroid dokusu, tiroglossal kanal kisti ve servikal fistüle sebep olur<sup>41,42</sup>.

Gebeliğin 9. haftasından itibaren foliküler hücrelerin kord ve tabakaları, 10. haftadan sonra da küçük foliküller oluşmaya başlar. Bu primitif foliküller içinde granüler bir materyal birikir, bu materyal 20. haftadan itibaren kolloid morfolojisi gösterir<sup>41,42</sup>.

### 2.2.2. Anatomi

Normal erişkin tiroidi birbirine ince bir istmusla bağlanan iki lateral lobdan ibarettir. Her bir lateral lob 2-2.5 cm. genişlikte, 5-6 cm. uzunlukta ve 2 cm. derinliktedir. Tiroid bezi boynun orta kısmında anterior trakea'ya gevşek bir bağ dokusu ile bağlanmıştır. İki lateral lob larinks ve trakeanın ventral ve lateral yanını çevreler, tiroid kartilajının aşağı yarısına ulaşır ve ikinci, üçüncü ve dördüncü trakeal halkaları çevreler<sup>42</sup>.

Erişkinde tiroidin normal ağırlığı 15-25 gram'dır. Yaş, ırk, vücut ağırlığı, bezin fonksiyonel ve hormonal durumu ile ilişkili belirgin bireysel farklılıklar gösterebilir. İnce fibröz bir kapsülü vardır. Bu kapsül ile bağlantılı çok sayıda fibröz septum tiroid parankimini deler ve lobüllere ayırır. Normal tiroidin rengi kırmızı- kahverengidir<sup>42,43</sup>

Kanlanmasını primer olarak inferior tiroid arter (subklavian arter'in tiroservikal dalı) ve superior tiroid arter (eksternal karotisin arter'in dalı) sağlar<sup>42-44</sup>. Bir tiroida ima arteri'de bulunabilir. Superior, medial ve inferior venler tiroid kapsülündeki venöz pleksus aracılığıyla sırasıyla internal juguler ve brakiosefalik vene direne olur<sup>42,45</sup>.

Lenfatik ađ tiroid bezi'ne girerek folikülleri çevreler, iki yan lobu istmus aracılığı ile bağlantılandırır. Subkapsüler kanallara akarak tiroid kapsülündeki toplayıcı kanallara boşalı. Tiroid loblarının superior kısmı ve istmus'un lenfatik drenajı internal juguler lenf nodlarına, inferior kısmının lenf nodları ise pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal lenf nodlarına olur. Pretrakeal lenf nodu aynı zamanda Delphian lenf nodu olarak da bilinir<sup>42,46</sup>.

Vazomotor postganglionik nöral lifleri üst ve orta servikal sempatik ganglion'dan köken alır. Kan damarları üzerindeki etkisi ile indirekt olarak tiroid bezi'nin sekretuar aktivitesini etkiler. İlaveten foliküler hücrelerde adrenerjik reseptörler ve foliküler bazal membran yanında sonlanan adrenerjik lif ağı vardır. Bundan dolayı tiroid sekresyonunun direkt nöral ve indirekt olarak vasküler sinir sinyalleriyle düzenlendiği düşünülür<sup>47</sup>.

### **2.2.3. Histoloji**

Folikülleri döşeyen hücreler tiroid bezinin fonksiyonel durumuna göre değişiklik gösterir.   major tip tanımlanmıştır: Bunlar yassı (endoteloid), küboidal ve kolumnar (silindirik) hücrelerdir. Yassı hücreler relatif olarak inaktiftir. K boidal hücreler en fazla sayıdadır ve fonksiyonları kolloid sekrete etmektir. Daha nadir kolumnar hücreler ise kolloiddeki tiroglobulin'i rezorbe ederek kan damarlarına verirler<sup>48</sup>.

Aktif olarak sekresyon yapan bezlerde nükleus büyümüş ve bazal pozisyonudur. Sitoplazma soluk eozinofiliktir, sadece bir durumda koyu eozinofilik olabilir, o da onkositik (Hurthle) hücrelerin olması durumundadır. İnrasisitoplazmik glikojen azdır veya hiç yoktur. Nadiren foliküler hücre sitoplazmaları lipofuskin tipinde koyu kahverengi pigment içerebilir. Ultrastrüktürel olarak kolloid etrafında yaklaşık 35-40 nm. kalınlığındaki bazal membran ve üzerini döşeyen tek sıralı epitel vardır. Hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar bulunur. Sitoplazma değişik miktarlarda endoplazmik retikulum, genellikle küçük çaplı mitokondri ve lizozom içerir. Mitokondri çok arttığı zaman ışık mikroskobunda görülebilecek seviyeye gelir, koyu eozinofilik granüler sitoplazmalı olur, buna Hurthle hücresi denir<sup>42,49</sup>.

#### **2.2.4. Fizyoloji**

Tiroid bezi'nin ana fonksiyonu tiroid hormonu üretmektir. En önemlileri tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)'dir. Bu hormonlar metabolizma'yı düzenler, vücudun her dokusunda protein sentezini, oksijen tüketimini, ısı üretimini, kardiyak output'u ve kalp hızını artırır. Tiroid hormonları özellikle vücut gelişimi, santral ve periferik sinir sistemi matürasyonu için gereklidir<sup>50</sup>.

Tiroid hormon sentezinde ilk basamak tiroid hormonu biosentezidir, bazal membrandan aktif iyot alımından sonra oksidize iodin haline gelir, oksidize iodin tirozine bağlanarak monoiodotirozin (MIT), buna bir iodin daha eklendiğinde diiodotirozin (DIT) oluşur. İodotirozin rezidüleri biyolojik aktif form olan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) oluşturur<sup>51</sup>.

Tiroid hormonları tiroglobulin içinde depolanır. Tiroglobulin sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve golgi aparatında devam eder<sup>51</sup>. Mikroveziküller halinde paketlenerek plazma membranının luminal yüzüne aktarılırlar. Kan akımına verildiklerinde spesifik taşıyıcı proteinleri olan tiroksin bağlayan protein (TGB) ile taşınırlar. Bu hormonların %70'ini TGB taşır. T3'ün %0.052'si, T4'ün ise %0.015'i bağlı değildir ve bunlar tiroid hormonlarının aktif kısmını oluşturur. Geri kalan %20'si ise transtretin (prealbumin) ve albumin'e bağlanarak taşınır. Tiroid biosentezi ve sekreter aktivitesi ön hipofiz bezinden salgılanan bir hormon olan tiroid stimulan hormon'un (TSH) kan seviyesi ile kontrol edilir<sup>52</sup>.

### **2.3. TİROİDİTLER**

#### **2.3.1. Otoimmün ( Lenfositik ve Hashimoto ) tiroiditler**

Hashimoto tiroiditi iyot eksikliği olmayan bölgelerdeki hipotiroidi'nin en yaygın nedenidir. Eskiden beri lenfositik tiroidit olarak bilinen Hashimoto tiroiditi organ spesifik immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır; antikor üretimi ve tiroid fonksiyonlarını azalttığı için otoimmün tiroidit olarak da bilinir. 40 yaş üstü kadınların hastalığıdır (K/E oranı 10:1-20:1 arasındır). Bası belirtisi yapabilir fakat fiksasyon yapmaz. Mikroskopik olarak stromada lenfosit infiltrasyonu ve folikül epitelinde oksifilik değişim vardır. Bu durum alçak küboidal özellikteki folikül epitelinin hasara karşı verdiği bir tür metaplastik yanıttır. Elektron mikroskopide Hurthle hücreleri çok sayıda belirgin mitokondri içeriği ile karakterizedir. Lenfositler belirgin germinal merkezli büyük toplulukları oluşturur. Tiroid folikülleri

büyük ve atrofiktir, birçoğu değişik boyuttaki Hurthle hücreleri ile döşelidir. Foliküler hücreler metaplaziye uğrayarak skuamöz adalar meydana getirebilir. Seyrek olarak tiroid dışına taşmayan yoğun fibrozis sonucu atrofik görünümde olabilir<sup>53</sup>.

Hashimoto tiroiditi'nin komplikasyonları arasında malign lenfoma, lösemi, papiller karsinom ve Hurthle hücreli neoplazm gelişme riski vardır. Medüller karsinom'la birlikteliği de vardır, fakat büyük olasılıkla ko-insidentaldir<sup>54,55</sup>.

## **2.4. HİPERPLAZİLER**

### **2.4.1. Graves Hastalığı (Difüz toksik guatr)**

1835'de Robert Graves 'tiroid bezindeki büyüme ile birlikte görülen, kadınlarda uzun süreli çarpıntılara neden olan bir hastalık' olarak tarif etmiştir. Graves hastalığı serumda çeşitli antikörlerin bulunduğu otoimmün bir hastalıktır. TSH reseptörü'ne karşı antikörler hastalığın patogenezinin merkezinde yer alır. Genellikle genç erişkinlerde görülen; kas zayıflığı, kilo kaybı, eksolftalmus, irritabilite, taşikardi ve guatr'la giden bir tiroid hastalığıdır. Hafif-orta derecede, simetrik, difüz tiroid büyümesi mevcuttur. Kırmızı renkte ve yumuşak-elastik kıvamdadır. Stroma'da germinal merkez oluşturan lenfoid agregatlar mevcuttur. Değişik derecelerde oksifilik hücre mevcudiyeti olabilir. Uzun sürede orta derecede fibrozis gelişebilir<sup>55</sup>.

### **2.4.2. Nodüler hiperplazi (Difüz ve multinodüler guatr)**

Multinodüler guatr, adenomatoid guatr, adenomatöz hiperplazi olarak adlandırılan, tiroidinin en sık görülen hastalığıdır. Bu hastalık endemik guatr olarak da bilinir ve iyot eksikliğine bağlıdır. Büyük oranda iyotlu tuz ile önlenir. Olguların çoğunda TSH uyarısına bağlı tiroid folikül epitel hücrelerinin hiperplazisi ve hipertrofisi bezin difüz ve simetrik büyümesi ile sonuçlanır (difüz guatr). Besinlerle iyot alımı daha sonra artarsa veya tiroid hormon talebi azalırsa uyarılmış folikül epiteli gerileyerek kolloidden zengin büyük bir tiroid bezi oluşumuna yol açar (kolloidal guatr). Hiperplazi ve involüsyon evreleri birbirini izlerse zamanla tiroid'de multinodüler guatr ismi verilen düzensiz bir büyüme gerçekleşir<sup>55</sup>.

Multinodüler guatr'da makroskopik olarak tiroid bezi büyümüş ve şekli bozulmuştur. Bir lob genellikle diğerinden daha büyüktür. Kesitlerinde multipl

nodüller görülür. Bazıları parsiyel veya komplet kapsül ile çevrilidir. Hemoraji, nekroz, kistik dejenerasyon yaygındır.

Mikroskopik olarak değişik varyasyonlar olabilir. Bazıları yassılaştırmış bir epitelle örtölü foliküller iken, bir kısmı aşırı sellüler ve hiperplastik, bir kısmı da çok sayıda Hurthle hücrelerine sahiptir. Folikül lümenine doğru papiller projeksiyonlar görülebilir. Folikül'ün rüptürü kolloide karşı granülatöz bir reaksiyon oluşmasına yol açar. Taze ve eski hemoraji, yaygın fibröz trabekülasyon, kalsifikasyon odakları yaygındır. Nadiren osseöz metaplazi görülebilir. Birçok olgu kronik lenfositik tiroidit'le birlikte dir<sup>56</sup>.

## 2.5.TİROİD TÜRÖRLERİ

### 2.5.1. Dünya Sağlık Örgütü Tiroid Tumorleri Sınıflaması (2004)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tiroid tumorleri son olarak 2004 yılında yeniden gözden geçirilerek sınıflandırılmıştır<sup>57</sup>.

**Tablo2:** Dünya Sağlık Örgütü Tiroid Tumorleri Sınıflaması (2004).

<b>Tiroid karsinomları</b>	<b>Tiroidin diğer tumorleri</b>
Papiller karsinom	Teratom
Foliküler karsinom	Prim. lenfoma ve plazmasitom
Az diferansiye karsinom	Ektopik timoma
Anaplastik karsinom	Anjiosarkom
Skuamöz hücreli karsinom	Düz kas tumorleri
Mukoepidermoid karsinom	Periferik sinir kılıfı tumorleri
Sklerozan mukoepidermoid karsinom ( <i>eozinofili ile</i> )	Paraganglioma
Müsinöz karsinom	Soliter fibröz tumor
Medüller karsinom	Foliküler dendritik hücreli
Medüller ve foliküler hücreli karsinom	Langerhans hücr. histiositozis
İğsi hücreli karsinom ( <i>timus benzeri diferansiyasyon ile</i> )	
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	<b>Sekonder tumorler</b>
<b>Tiroid adenomları ve ilgili tumorler</b>	
Foliküler adenom	
Hyalinize trabeküler tumor	

### 2.5.2. Benign neoplastik grup

#### 2.5.2.1. Foliküler adenom

Foliküler adenom folikül hücre diferansiyasyonu gösteren kapsüllü, benign tumorlerdir. En yaygın tiroid neoplazmadır. Birçok hastada genellikle soğuk, bazen ılık, çok nadiren sıcak nodül vardır. İyot eksikliği olan bölgelerde sık görülür. Hemen hemen her zaman tektirler.

Adenomlar makroskopik ve mikroskopik olarak bütün ince bir kapsülle çevrilidir. Normofoliküler, makrofoliküler, mikrofoliküler veya solid yapıda olabilir. Mitoz nadirdir veya yoktur. Adenomlarda papiller veya psödopapiller

yapılar, bazaar nükleuslar ve berrak hücre değişikliği görülebilir. Lipidden zengin (lipoadenom) ve kartilaginöz metaplazi (adenokondrom) gösteren tipleri vardır<sup>58-59</sup>.

Nodüler hiperplazi ve adenom ayırımında; adenomun genelde tek olması, çevre parankimine benzememesi, kapsülle çevrili olması, komşu dokuya bası yapması ve adenomdaki foliküllerin çevre dokudan küçük olması ayırıcı tanıyı sağlar. Yapısal ve sitolojik özellikleri kapsül dışındaki basıya uğramış tiroid bezinden farklıdır<sup>60</sup>. İmmünohistokimyasal olarak laminin ile adenom/karsinom ayırımı yapılabilir. Adenomda laminin ekprese edilmez<sup>61</sup>.

### **2.5.2.2. Foliküler adenom onkositik varyant (Hurthle hücreli adenom )**

Foliküler adenom için tanımlanan özellikleri taşıyan, %75'i karakteristik granüler, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan solid ve küçük foliküler büyüme paternine sahip kapsüllü yapılardır<sup>58,59,62</sup>.

### **2.5.3. Malign neoplastik grup**

#### **2.5.3.1. Papiller karsinom**

Papiller karsinom tiroid malignansilerinin en sık görülen tipidir. Kadınlar erkeklerden daha fazla tutulur. En sık 40 yaş civarında görülür. Çocuklardaki tiroid malignansilerinin %90'ını oluşturur ve çoğunluğunda boyun bölgesine uygulanan radyasyon hikayesi vardır<sup>63</sup>.

Mikroskopik veya çok büyük boyutlarda olabilir. Büyük çoğunluğu teşhis edildiğinde 1 cm'in altındadır. Makroskopik olarak solid, beyaz, belirgin invazivdir. Ancak %10'dan daha az bir kısmında tamamen kapsülle çevrilidir. Mikroskopik olarak birçok gerçek papilla içerir, bunlar tek veya stratifiye epitelle döşeli fibrovasküler kora sahiptir. Papillanın stroması ödematöz veya hyalen olabilir, lenfosit, makrofaj ihtiva edebilir<sup>64-65</sup>. Papiller karsinomun Hashimoto tiroiditi ile birlikteliği de bildirilmiştir<sup>66</sup>.

Tümöre tanı koydurucu olan nükleer özellikleridir. Büyük boyutta ve üst üste binen şeffaf yapıda nükleuslar mevcuttur. Nükleolus belirgin değildir. Sitoplazmanın invajinasyonu ile oluşmuş nükleer psödoinklüzyon bulunur<sup>67</sup>. Nükleer şeffaflanma formalin fikse preparatlarda görülebilirken psödoinklüzyon özelliği frozen kesitler ve sitolojide de saptanabilir. Nükleer oluklanma (groove) oval-iğsi nükleuslarda görülür, genellikle uzun eksen boyunca vardır. Mitoz yok

veya çok azdır<sup>67,68</sup>. Olguların yaklaşık yarısında fibrozis ve/veya psammom cisimcikleri adı verilen konsantrik kalsifikasyon bulunur<sup>68, 69</sup>.

#### **Papiller karsinomun varyantları:**

**Papiller mikrokarsinom:** Karsinom odağı 1 cm. veya daha küçükse bu ismi alır. Yakın metastaz olabilir, uzak metastaz nadirdir. Prognoz çok iyidir<sup>70</sup>.

**Kapsüllü varyant:** Papiller karsinom tamamen kapsülle çevrilidir. Nodal metastazlar mevcuttur; fakat metastazdan ölüm yoktur. Hiperplastik nodülden ayırt edilmelidir<sup>71</sup>.

**Foliküler varyant:** Tamamen foliküllerden oluşur. Nükleer özelliklere göre teşhis edilir. Özellikle tümör periferinde trabekülasyon, psammom cisimleri, koyu eozinofilik kolloid, abortif papilla varlığı papiller karsinomu düşündürür. Nodal metastaz insidansı çok yüksektir ve ilginç olarak metastazları papiller formasyonda olur<sup>72,73</sup>.

**Solid varyant:** Fibrohiyalin bantlarla ayrılmış solid adalar vardır<sup>73</sup>.

**Makrofoliküler varyant:** Büyük dilate foliküllerden oluşur, bu nedenle hiperplastik nodülle karışır<sup>74</sup>.

**Onkositik varyant:** Nükleer özellikler papiller karsinom gibidir, fakat sitoplazması bol, eozinofilik ve granülerdir<sup>73,74</sup>.

**Tall cell varyant:** Papilla üzerinde tek sıralı geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler mevcuttur. Hücrelerin boyu eninin en az iki katıdır. Büyüme paterni büyük oranda papillerdir<sup>73,74,75</sup>.

**Kribriform-morular varyant:** Kribriform patern mevcuttur. Bazı olgular sporadiktir, bazıları ise kolonun adenomatöz polipozis'i gibi genetik bir sendromla birlikte dir<sup>73,74,75</sup>.

#### **2.5.3.2. Foliküler karsinom**

Foliküler hücre diferansiasyonuna sahip olan malign tümörlerdir. Tanı kapsül invazyonu, kan damarı invazyonu veya komşu tiroide invazyona dayanır<sup>76</sup>. Mikroskopik görünümü çeşitli olabilir. İyi biçimli foliküllerden solid büyüme paternine kadar yelpaze değişebilir. Kribriform alanlar veya trabeküler formasyon izlenebilir, hücrelerde fokal veya yaygın berrak sitoplazmik değişiklik görülebilir. Mitotik aktivite ve nükleer atipi çoğunlukla görülmez<sup>76-77</sup>.

Foliküler karsinom invazyon durumuna göre minimal invaziv ve geniş invaziv alt sınıflarına bölünmüştür;



**1- Minimal invaziv foliküler karsinom:** Makroskopik olarak kapsüllü, solid kesi yüzeyine sahip, adenom görünümünde lezyonda mikroskopik olarak kapsül bütünlüğünü bozmayan fakat kapsül içine uzanan minimal invazyon alanı mevcuttur<sup>58,78</sup>.

Kapsül invazyonu tam olarak belirlenememiş lezyonlarda;

**Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör (FT-UMP):** Papiller karsinom tipinde nükleer değişiklikler eksikse, malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör tanısını alır<sup>58,79</sup>.

**Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör (WDT-UMP):** Papiller karsinom tipinde nükleer değişiklikler belirsiz ve şüphelidir, bu nedenle malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör tanısını alır<sup>58,79</sup>.

**2- Geniş invaziv foliküler karsinom:** Çok sayıda kan damarına (4'den fazla damar tutulumu) veya komşu tiroid dokusuna invazyon vardır. Sıklıkla kapsül yapısını tamamen kaybeder. Birçok olguda bu tümörler az diferansiyedir<sup>58,80</sup>.

### **2.5.3.3. Foliküler karsinom onkositik varyant (Hurthle hücreli karsinom)**

Makroskopik olarak bu tümörler solid, ten rengi, iyi vaskülarizedir. Bir çoğu tamamen kapsüllüdür. İnvaziv tümörler parankime doğru multinodüler olarak büyümeye eğilimlidir<sup>81</sup>. Mikroskopik olarak onkositik hücreler lezyonun en az %75'ini oluşturur, foliküler, trabeküler, solid veya papiller gelişim paterninde olabilir. Nükleus pleomorfizm gösterebilir, belirgin nükleolü vardır, bizaar hücreler olabilir ama bu malignansi lehine bir bulgu değildir<sup>81,82</sup>.

Foliküler karsinom onkositik varyant'ta 'Hurthle' hücreleri olarak tanımlanan onkositik hücreler mitokondri birikimlerinden dolayı sitoplazmik granülarite gösterirler. Hematoksilen-eozin boyamada iyi bir eozinofilik kaliteye sahiptirler. Bu arada diğer olasılıklar örneğin medüller karsinom gözden uzak tutulmamalıdır<sup>81-84</sup>.

### **2.5.3.4. Medüller karsinom**

Parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) kaynaklanır. Makroskopik olarak solid, sert ve kapsülsüz fakat rölatif olarak iyi sınırlı bir tümördür. Gri-sarı kesit yüzüne sahiptir. Çap 1 cm'den küçük olduğunda medüller mikrokarsinom adını alır. Kapsüllü tipi olabilir, buna kapsüllü medüller karsinom adı verilir<sup>85</sup>.

Mikroskopik olarak aşırı vasküler bir stromada hyalinize kollajen ve amiloid görülebilir. Orta çapta nükleus ve granüler amfofilik sitoplazmaya sahip oval- yuvarlak hücrelerin solid proliferasyonu izlenir<sup>86</sup>. Nükleusu kenarda, nöroendokrin tip kromatine sahip, nükleolü belirsiz, binükleer veya multinükleer hücreler mevcuttur. Hücre sınırları belirsiz ve zemin temizdir<sup>87</sup>.

Büyüme paternleri; trabeküler, glandüler, psödopapiller, karsinoid ve paraganglioma benzeridir<sup>88</sup>. Bazen amiloid birikimi yabancı cisim dev hücresi oluşumuna yol açar. Sitoplazma parlak eozinofilikten ziyade amfofilik ise ve fibröz bantlarla kesin sınırlarla adacıklara bölünüyorsa onkositik neoplazmlardan çok medüller karsinomdan şüphelenilmelidir<sup>87, 88</sup>.

## **2.6. Tiroid lezyonlarında kullanılan immünohistokimyasal belirleyiciler**

### **2.6.1. Foliküler hücreler için spesifik olan belirleyiciler**

**Tiroglobulin (TGB):** Normal foliküler hücreler ve bunlardan kaynaklanan tümörler için en spesifik belirleyicidir. Sitoplazmik boyanma görülür<sup>89</sup>.

**Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1):** Tiroid foliküler hücreleri ve pnömositlerin gelişimi için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Nükleer boyanma izlenir<sup>90</sup>.

**Keratinler:** Normal foliküler hücreler düşük molekül ağırlıklı keratinlerle boyanır, inflamatuvar ve neoplastik durumlarda ise yüksek molekül ağırlıklı keratinlerle reaksiyon verir<sup>91</sup>.

### **2.6.2. Tiroid lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılan belirleyiciler**

**Foliküler adenom:** Normal tiroid bezi ile reaksiyon veren belirleyiciler foliküler adenomla da reaksiyon verir. Burada düşük molekül ağırlıklı keratinler ve tiroglobulin sitoplazmayı, laminin ve diğer bazal membran komponentleri folikül etrafını boyar<sup>92-95</sup>.

**Hyalinize trabeküler adenom:** Tiroglobulin ile belirgin boyanma, nöroendokrin belirleyicilerle (NSE, neurotensin) fokal ve daha az boyanma mevcuttur<sup>93,96</sup>.

**Papiller karsinom:** Pankeratinlerle pozitif reaksiyon verir. CK7+/CK20- profili faydalıdır. En önemlisi CK19 ve 34βe12 ile pozitif boyanmasıdır. Tiroglobulin ve TTF-1 ile boyanması kuraldır. S-100, vimentin, EMA, CEA, CA-125 (olguların yarısında), HBME-1, GAL-3, CD15, CD57 ile de pozitif boyanırlar<sup>94-96</sup>.

**Foliküler karsinom:** Foliküler karsinom tiroglobulin, TTF-1, düşük moleküler ağırlıklı keratin, EMA, bazal membran komponentleri (laminin ve tip4 kollajen) ile pozitif boyanırlar<sup>95,97</sup>.

**Onkositik tümörler:** Tiroglobulinle, mitokondrial antijenlerle, glikoz transport proteinleri ile (GLUT4) ve keratinle reaksiyon verir. CK14 bu tümör için seçici bir belirleyicidir. Onkositler CEA, S-100 ve nadiren HMB-45 ile de boyanırlar<sup>98</sup>.

**Andiferansiye karsinom:** En faydalı belirleyiciler keratinlerdir. %50-%100 arası pozitifdir. Vimentin içsi hücre komponentinde pozitifdir. Fokal EMA ve CEA pozitifliği olabilir (özellikle skuamoid tipinde). TTF-1 ise genellikle negatiftir<sup>99,100</sup>.

**Medüller karsinom:** Keratin genel tiroid belirleyicileri olan TTF-1, NSE, panendokrin belirleyicileri olan kromogranin A, B, C, sinaptofizin yanısıra C hücreleri tarafından salınan kalsitonin ve CEA ile de pozitifdir. Tiroglobulin ile negatiftir. Medüller karsinom hücreleri aynı zamanda bcl-2 de eksprese ederler<sup>101-103</sup>.

## 2.7. Tiroid lezyonlarında moleküler değişiklikler

Moleküler genetik yönden incelendiğinde BRAF ve RAS nokta mutasyonlarının, RET/PTC ve PAX8/PPAR $\gamma$  rearanjmanının papiller ve foliküler karsinomların %70'inde mevcut olduğu saptanmıştır. Bunlar en yaygın genetik değişikliklerdir, tanısal ve prognostik öneme sahiptirler. RET protoonkogeni tirozin-kinaz hücre membran reseptörünü kodlar ve tiroid parafoliküler hücrelerinde bolca eksprese edilirler. RET/PTC1 bütün RET/PTC pozitif olguların %70'inde mevcutken RET/PTC3 ve diğerleri sadece %20-30 oranında bulunurlar. RET/PTC1 daha çok radyasyon maruziyetinde ve klasik papiller karsinom'da görülürken, RET/PTC3 Çernobil faciasına maruz kalanlarda ve solid tipte görülmektedir<sup>104,105</sup>. Bundan daha önemlisi RET/PTC onkogeninin onkositik tiroid tümörlerinde (Hurthle hücreli adenom ve karsinom) sık aktive olduğu fakat onkositik hiperplastik lezyonlarda aktive olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda RET/PTC'nin klasik papiller karsinomda aktive olup, foliküler varyant papiller karsinomda aktive olmaması immünohistokimyasal ve RT/PCR teknikleriyle gösterilmiştir<sup>106,107</sup>. RET/PTC, BRAF, RAS genlerinin papiller tiroid kanser gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>108,109</sup>.

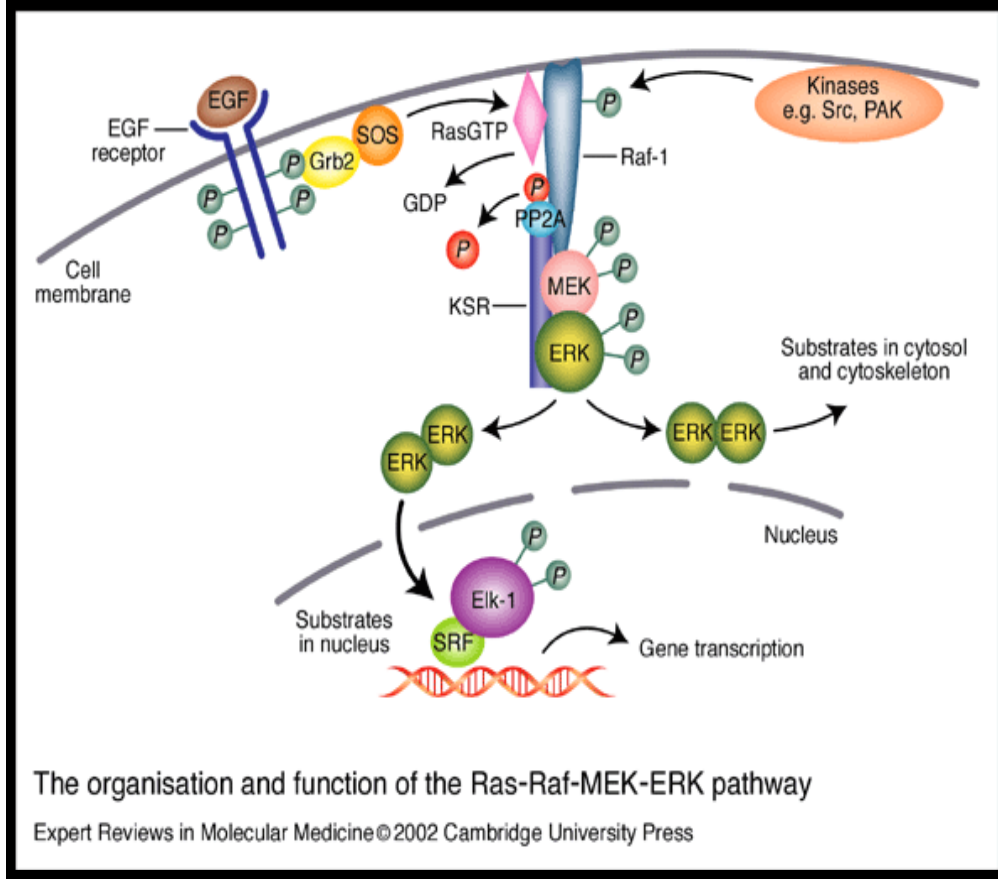
Bazı çalışmalarda ise RET/PTC rearanjmanının papiller tiroid karsinomunda olduğu gibi Hashimoto tiroiditi, hiperplastik nodül ve foliküler adenom gibi bazı benign lezyonlarda da bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca onkositik tiroid tümörlerinde (Hurthle hücreli adenom ve Hurthle hücreli karsinomlar) RET/PTC onkogeni sık aktive olur<sup>110,111</sup>.

BRAF mutasyonu; %29-69 papiller tiroid karsinom'unda bulunur. BRAF mutasyonu klasik varyant papiller karsinomda, foliküler varyant papiller karsinom'dan çok daha fazladır. BRAF mutasyonu PK'daki en yaygın genetik anomalidir, bir serin-treonin kinaz sinyal yolunu kodlar<sup>112</sup>. Büyüme, diferansiasyon ve hücre ölümüyle ilgili genlerin ekspresyonunda hücre membranından nükleusa uzanan RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK sinyal yollarını ilgilendirir<sup>113</sup>(Şekil1). RAS aktive hale geldiğinde BRAF'ı aktive eder. BRAF mutasyonu MAP kinaz sinyal yolu için alternatif bir rotadır ve RAS'dan bağımsızdır. BRAF'la ilgili papiller tiroid karsinomu yaşlı hastalarda yaygındır, çocuklarda yaygın değildir. Radyasyonla ilgisi yoktur. Daha agresif tümörlerle ilgilidir. 96 olgulu bir çalışmada BRAF mutasyonunun yaklaşık yarısında yaşlı hasta, tall cell varyant ve ekstratiroidal uzanım ile birlikte izlenmiştir. BRAF mutasyonu tall cell ve onkositik varyant papiller karsinom'da yaygın, foliküler varyant papiller karsinom'da düşük izlenir. Ayrıca tiroid papiller mikrokarsinomlarında da BRAF mutasyonu mevcuttur<sup>112-114</sup>.

Foliküler karsinomda somatik mutasyonlar iki gruba ayrılırlar;

- 1- Tiroid ve nontiroid kanserlerde görülen nokta mutasyonlar RAS, BRAF gibi.
- 2- Tiroid tümörlerine spesifik rearanjmanlar PPARγ , RET gibi.

İyi diferansiye foliküler karsinom'da RAS ve PPARγ mutasyonları en fazla görülürler. RAS mutasyonları foliküler karsinom'da yaklaşık %45, foliküler adenom'da %20 oranında görülürler. Fakat Hurthle hücreli adenom ve foliküler karsinom onkositik varyant'da nadir görülürler, bunların moleküler yolağı farklıdır<sup>115</sup>.



**Şekil 1:** RAS-RAF- MEK- ERK sinyal yolunun organizasyonu ve fonksiyonu.

Foliküler karsinom ve papiller karsinom'un farklı klinik ve morfolojik hassasiyet ve özelliklere sahip olduğu halde nasıl aynı RAS mutasyonu sonucu geliştiği henüz tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Hurthle hücreli adenom ve foliküler karsinom onkositik varyant'da %50 RET rearanjmanı vardır, fakat RAS mutasyonu ve PPAR $\gamma$  rearanjmanı yoktur<sup>114,115</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgu seçimi

Mersin Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı arşivi'nden sağlanan, 1998-2011 yılları arasında tiroid lezyonu nedeni ile total tiroidektomi veya lobektomi geçirmiş 133 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011/42 karar sayılı ve 05 toplantı sayılı Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Arşivde her bir antiteyi temsil eden eşit sayıda olgu bulunamadığı için istatistiksel olarak gruplarda bulunması gereken ideal olgu sayısı belirlenmiş ve örnekleme buna göre yapılmıştır. Çalışmamıza dahil olan 133 olgu'ya ait lezyonlar nonneoplastik ve neoplastik, olarak iki gruba ayrılmıştır. Neoplastik lezyonlar ise benign ve malign olarak iki gruba bölünmüştür. Nonneoplastik grupta Hashimoto tiroiditi (14), Basedow Graves hastalığı (1), nodüler guatr (24); neoplastik grupta benign tümörlerden foliküler adenom (24), foliküler adenom onkositik tip (Hurthle hücreli adenom) (9), malign tümörlerden ise foliküler karsinom (22), foliküler karsinom onkositik tip (Hurthle hücreli karsinom) (8), papiller karsinom (24) ve medüller karsinom (7) bulunmaktadır. Olgulara ait preparatlar Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı tiroid tümörleri sınıflaması ölçütlerine göre yeniden değerlendirilerek tanıları doğrulanmıştır.

Arşivdeki hematoksilin-eozin boyalı preparatlar incelenerek lezyonu en iyi temsil eden bloklar immünokimyasal çalışma için belirlenmiştir. Blok seçiminde normal doku içeren lezyonlu bloklar tercih edilmiştir. Blokların tespit-takip artefaktı ve kalsifiye odaklar içermemesine dikkat edilmiştir.

#### 3.2. İmmünohistokimyasal yöntem

İmmünohistokimyasal çalışma için %10'luk formalin ile tespit edilmiş, parafine gömülü bloklar seçilmiş ve 4µ kalınlığında kesitler poly-L-Lizinle kaplı lamalar üzerine alınmıştır. İmmünohistokimyasal boyamada aşağıdaki işlem sıralaması uygulanmıştır:

- 1- Deparafinizasyon işlemi: Etüvde 16-18 saat, 3 ayrı ksilende sırasıyla 5-5-10 dk bekletilmiştir.
- 2- Hidrasyon: %96'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 5 dakika, %50'lik alkolde 10 dakika olmak üzere toplam 20 dakika bekletilmiş ve çeşme suyunda yıkanmıştır.

- 3- Distile suda yıkanmıştır (5dk).
- 4- Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla 10 dakika %15'lik hidrojen peroksitde bekletilmiştir.
- 5- Distile suda yıkanmıştır (5dk).
- 6- Basınç etkisi göstermesi için düdüklü tencerede sitrat buffer solüsyonu (pH:6.0) ile 5 dakika kaynatılıp oda ısısında soğutulmuş, bu işlem antijen geri kazanımı için yapılmıştır.
- 7- Distile suda yıkanmıştır (5dk).
- 8- 'Phosphate buffered saline' de (PBS) yıkanmıştır (5dk).
- 9- Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizilmiştir.
- 10- Ünlversal blok damlatılmıştır (5 dk).
- 11- PBS ile yıkanmıştır (5 dk).
- 12- İnhibin alfa (konsantre monoklonal fare antikoru) nemli bir ortam sağlanarak 90 dk uygulanmıştır. Dilüsyon oranı:1/40 Lab Vision, Large Volume Ultra Ab Diluent.
- 13- PBS ile yıkanmıştır (5 dk).
- 14- Daha sonra 'anti-polyvalent biotinylated goat' antiserum uygulanmıştır (15 dk).
- 15- PBS ile yıkanmıştır (5 dk).
- 16- 'Streptavidin peroksidaz' serumu uygulanmıştır (5 dk).
- 17- AEC kromojen ile bekletilmiştir (10dk). (Hazırlanışı:1ml DAB substrata 1 ml. DAB kromojen) .
- 18- PBS ile yıkanmıştır (5dk).
- 19- Distile su ile yıkanmıştır (5dk).
- 20- Zıt boyama amacı ile 30 saniye Mayers hematoksilen uygulanmıştır.
- 21- Çeşme suyunda yıkanmıştır (5dk).
- 22- Kurutma işlemi yapılmıştır.
- 23- Su bazlı kapatma maddesi 'ultramount labvision' ile kapatılmıştır.

### 3.3. İmmünoreaktivitenin değerlendirilmesi

İnhibin alfa boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir (Olympus Bx50, Japan). Hücrelerin sitoplazmik boyanması pozitif kabul edilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışma esnasında pozitif kontrol olarak overin granüloza hücreli tümörü kullanılmıştır. Boyanma **yaygınlığını** değerlendirmek

için ortalama boyanmış bir alanda 100 hücre sayılmış ve boyanan hücrelerin yüzdesi hesaplanmıştır.

Pozitif immünoreaktivite tespit edilen hücrelerde boyanma yoğunluğunun skorlanması +3'lik üzerinden aşağıdaki gibi yapılmıştır;

Boyanma **yoğunluğu**;

Hafif derecede boyanma +1,

Orta derecede boyanma +2,

Şiddetli derecede boyanma +3.

### **3.4. İstatistik değerlendirme**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSSv. 11.5.1 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin özetlenmesi amacıyla ortalama ve standart sapma yanısıra kategorik verilerin özetlenmesi amacıyla da frekans ve yüzde hesaplanmıştır. Çalışmalardan elde edilecek verilerin istatistiksel analizlerinde kategorik veriler için çapraz tablo istatistiklerinden ki- kare testi, sürekli veriler için verinin dağılım şekline bağlı olarak Mann- Whitney U test ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Bu yöntem ile Hurthle hücreli lezyonlar kendi aralarında değerlendirilmiştir. Diğer lezyonlar neoplastik/nonneoplastik, neoplastik benign/neoplastik malign gruplar oluşturularak gruplar kendi içlerinde incelenmiştir.



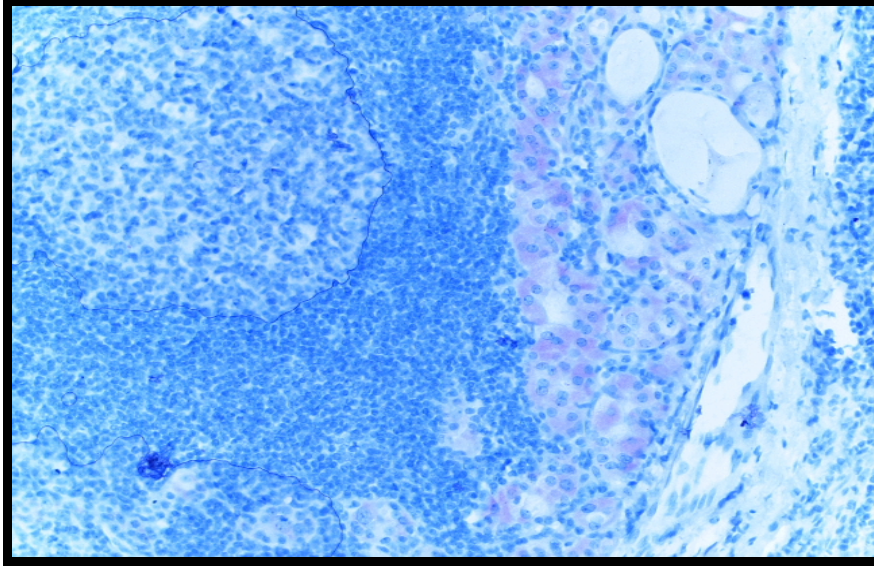
## 4. BULGULAR

### 4.1. Nonneoplastik grup

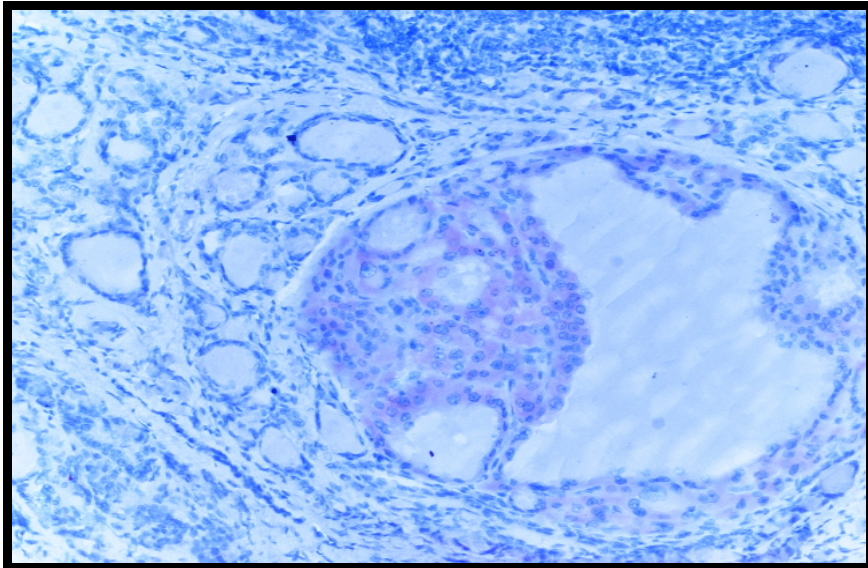
**Hashimoto tiroiditi:** Bu grupta onkositik hücrelerin yanısıra folikül epitelide boyanmıştır. Boyanma folikül epitelinde zayıf, dağınık ve az sayıda, onkositik hücrelerde ise belirgindir. Bu nedenle değerlendirme onkositik hücrelerdeki boyanma özelliklerine dayanılarak yapılmış ve boyanma yüzdesi hesaplanırken bu hücreler esas alınmıştır (Resim 1-4). Bu gruptaki 14 olgudan 13'ü (%92,9) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo3). Boyanan 13 olgunun yaygınlıklarının median değeri 60, yoğunluklarının median değeri 1'dir. Olguların 8'i %60 ve üzerinde boyanma gösterirken 5'i %20 ve altında boyanmıştır. Olguların 1'i 3+, 5'i 2+, 7'si 1+ yoğunluk göstermiştir (Tablo4).

**Nodüler hiperplazi:** Birkaç olguda nodül içindeki folikül epitel hücrelerinde inhibin alfa ile pozitif sitoplazmik boyanma izlenmiştir (Resim 5-8). Bu gruptaki 24 olgudan 3'ü (%12,5) pozitif boyanma göstermiştir (Tablo3). Boyanan 3 olgunun yaygınlıklarının median değeri 5, yoğunluklarının median değeri ise 2'dir. Olgular sırasıyla %15, %5 ve %1 oranında pozitifdir. Olguların 2'si 2+, 1'i 1+ yoğunlukta boyanmıştır (Tablo4). Nodül dışındaki normal tiroid dokusunda, az sayıda folikül epitel hücresinde (<%1) zayıf sitoplazmik (1+) boyanma izlenmiştir.

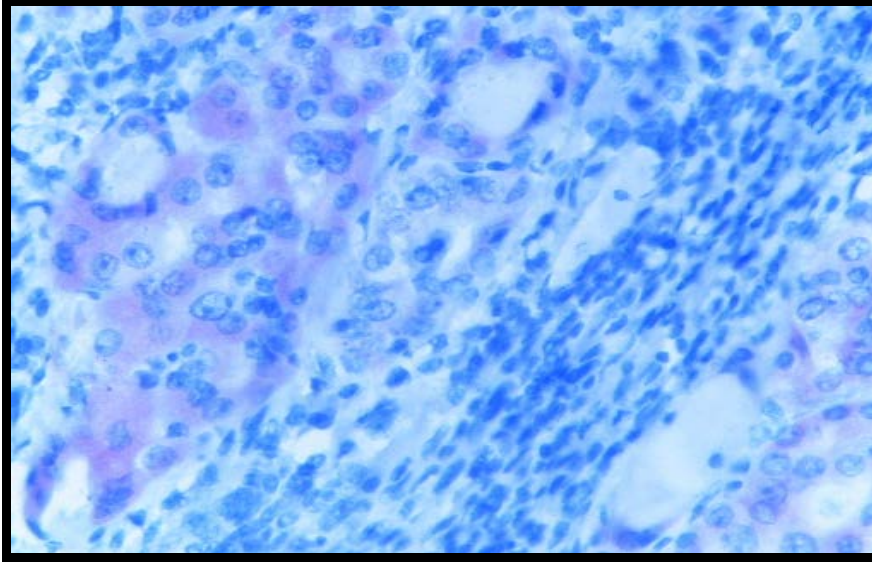
**Basedow Graves Hastalığı:** Bu grupta 1 olgumuz mevcuttur. Boyanma izlenmemiştir.



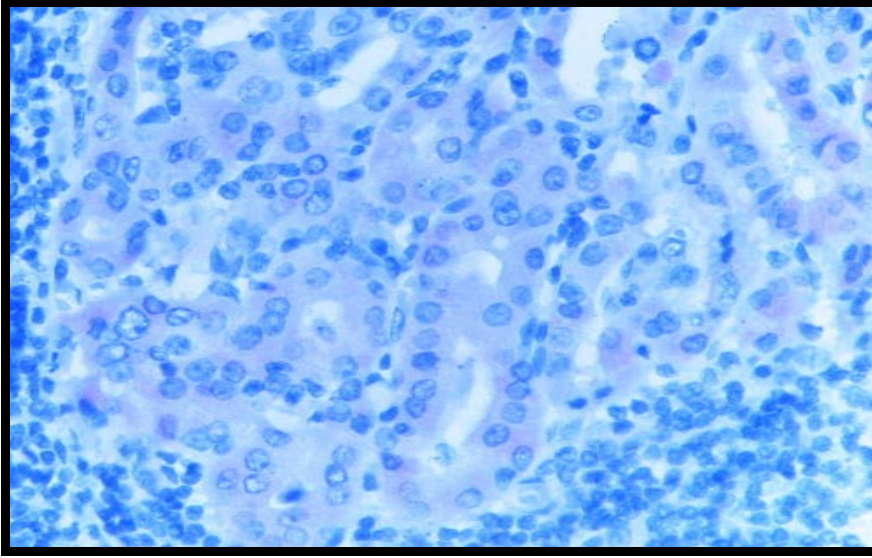
**Resim 1:** Hashimoto tiroiditinde lenfoid folikül yanında pozitif boyanma gösteren Hurthle hücreleri (Olgu 9, %80 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 2:** Hashimoto tiroiditinde pozitif sitoplazmik boyanan Hurthle hücreleri (Olgu 4, %10 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).

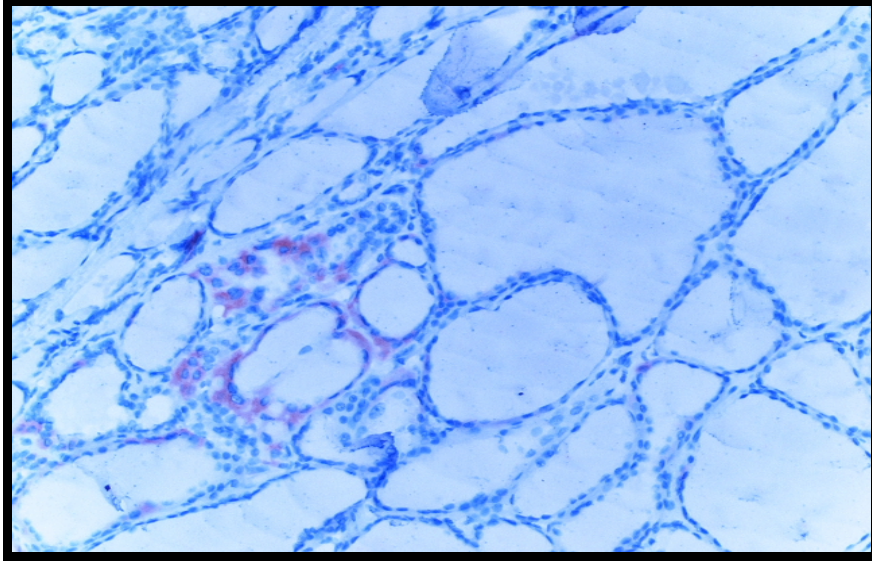


**Resim 3:** Hashimoto tiroiditinde şiddetli yoğunlukta boyanan Hurthle hücreleri (Olgu 3, 3+ yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

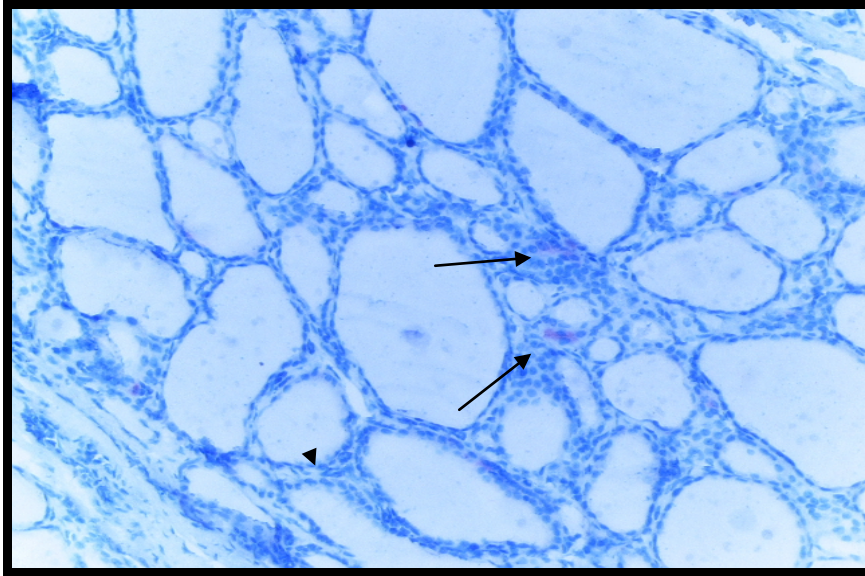


**Resim 4:** Hashimoto tiroiditinde orta derecede yoğunlukta sitoplazmik boyanan Hurthle hücreleri (Olgu 1, 2+ yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

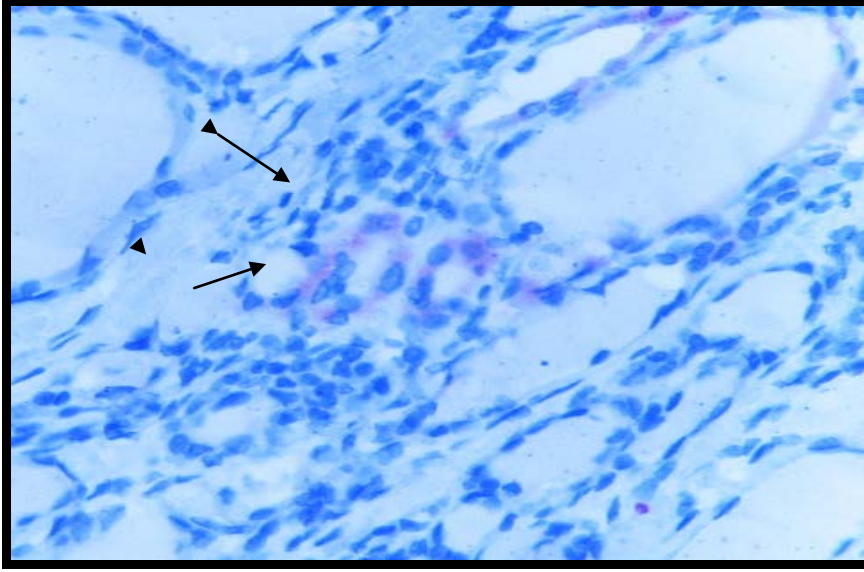




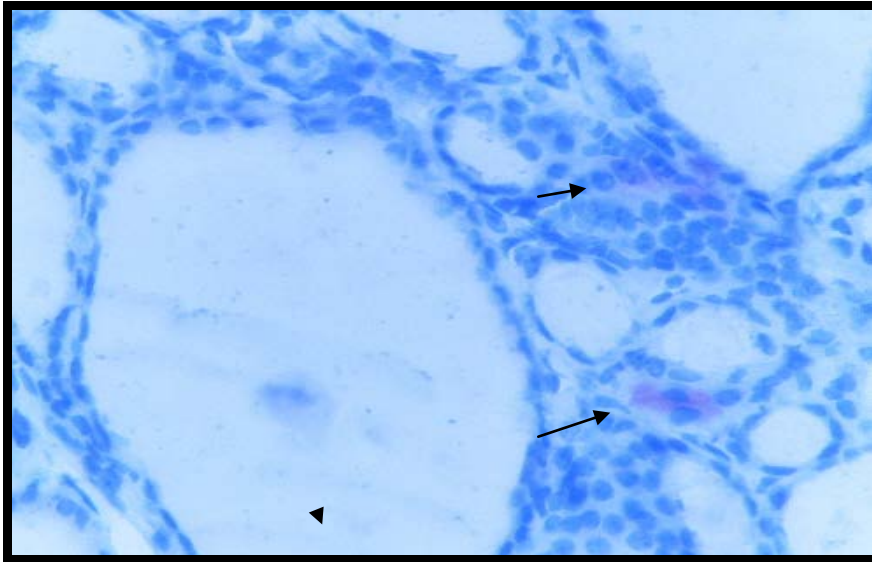
**Resim 5:** Nodüler hiperplazide sitoplazmik boyanma gösteren folikül epitel hücreleri (Olgu 10, yaygınlık %15) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 6:** Nodüler hiperplazide nodül içindeki az sayıda folikül epitel hücrelerinde pozitif sitoplazmik boyanma (bkz. ok) (Olgu 9, yaygınlık %1) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 7:** Nodüler hiperplazide orta derece yoğunlukta boyanan folikül epitel hücreleri (Olgu 10, +2 yoğunluk) (bkz.ok) (inhibin  $\alpha$ , x400).

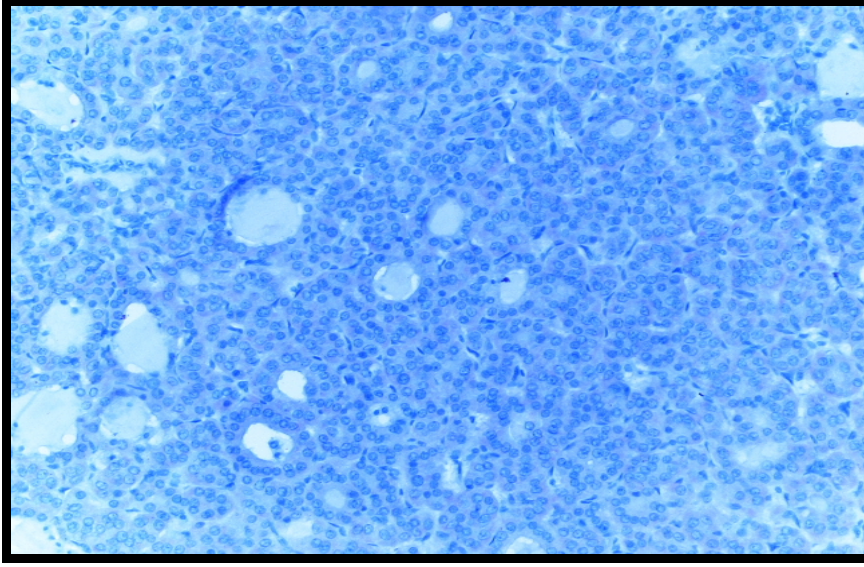


**Resim 8:** Nodüler hiperplazide hafif derece yoğunlukta boyanan folikül epitel hücreleri (Olgu 9, +1 yoğunluk) (bkz. ok) (inhibin  $\alpha$ , x400).

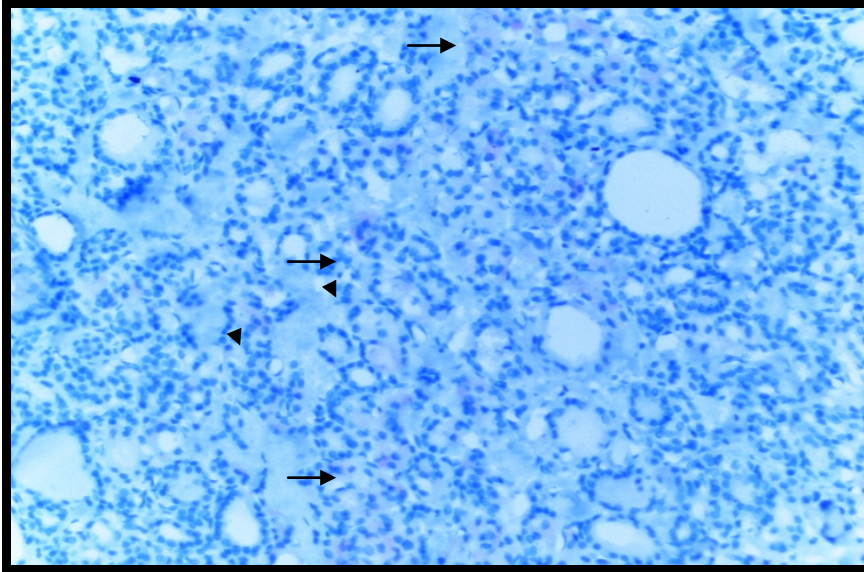
#### 4.2. Neoplastik benign grup

**Foliküler Adenom:** Boyanma oranı düşüktür(Resim 9-12). 24 olgudan 4'ü (%16,7) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo3). Yaygınlık için median değeri 16,5, yoğunluk için median değeri 1'dir. Olgular sırasıyla %40, %30, %3 ve %1 yaygınlıkta boyanmıştır. Boyanma yoğunluğu tüm olgularda +1'dir (Tablo5).

**Hurthle Hücreli Adenom:** Boyanma oranı en yüksek olan gruptur (Resim 13-16). Bu gruptaki 9 olgunun tamamı (%100) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo3). Yaygınlık için median değer 40, yoğunluk için median değer 1'dir. Olguların 2'si %90, 1'i %60, 1'i %50, 1'i %40, 2'si %30, kalan 2 olgu ise %5 ve altında yaygınlık göstermiştir. Olguların 2'si 2+, 7'si 1+ yoğunluktadır (Tablo5).

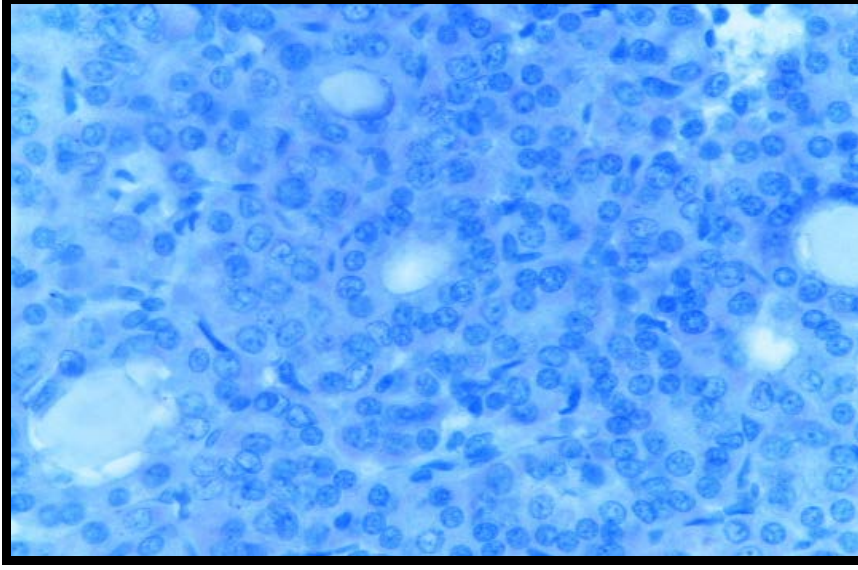


**Resim 9:** Foliküler adenom hücrelerinde yaygın boyanma (Olgu 3, %40 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).

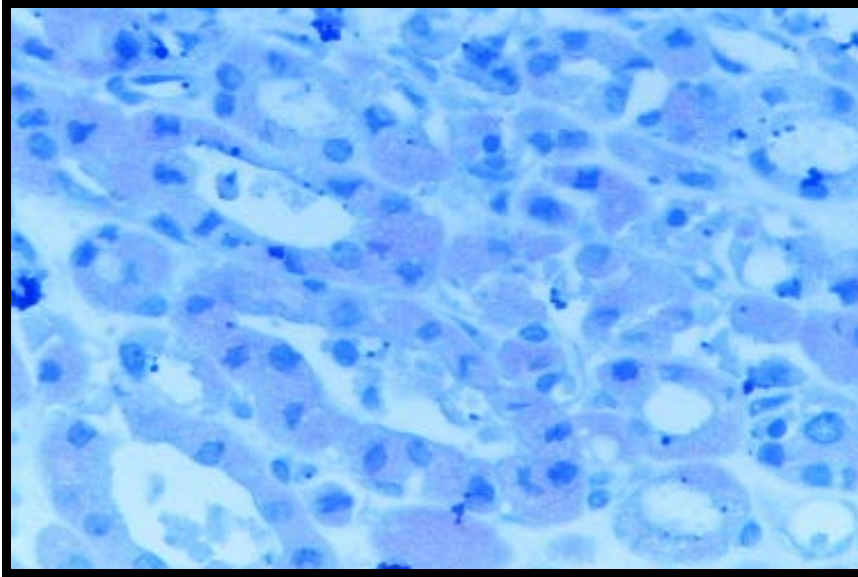


**Resim 10:** Foliküler adenom hücrelerinde seyrek ve dağınık boyanma (bkz. ok) (Olgu 17, %1 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).



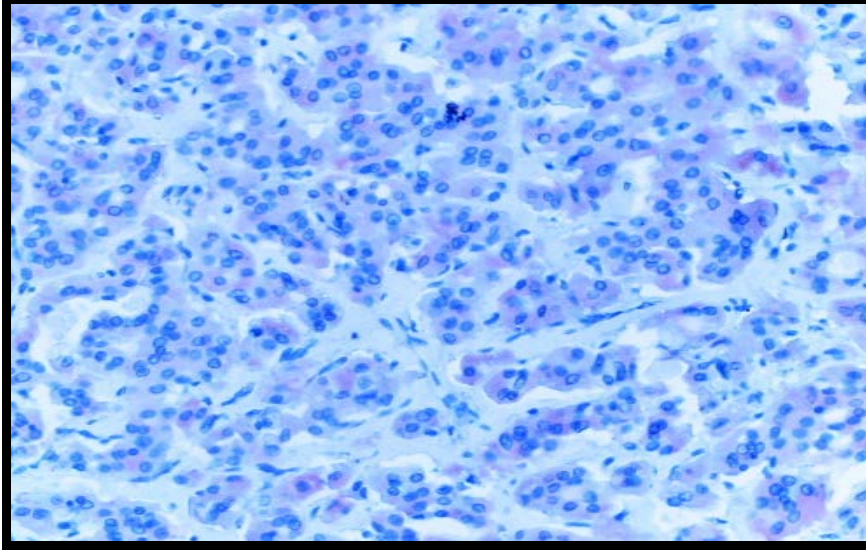


**Resim 11:** Foliküler adenom hücrelerinde hafif şiddette boyanma (Olgu 3, +1 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

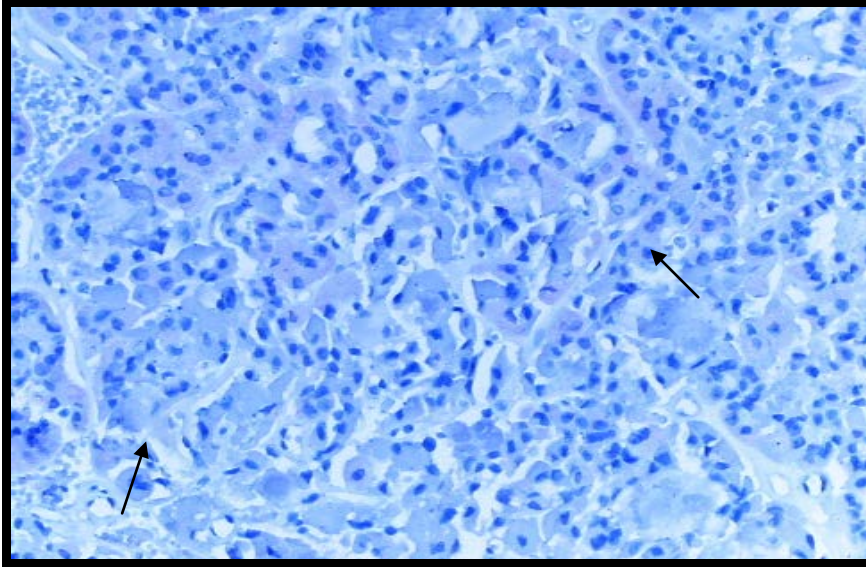


**Resim 12:** Foliküler adenom hücrelerinde hafif şiddette boyanma (Olgu19, +1 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

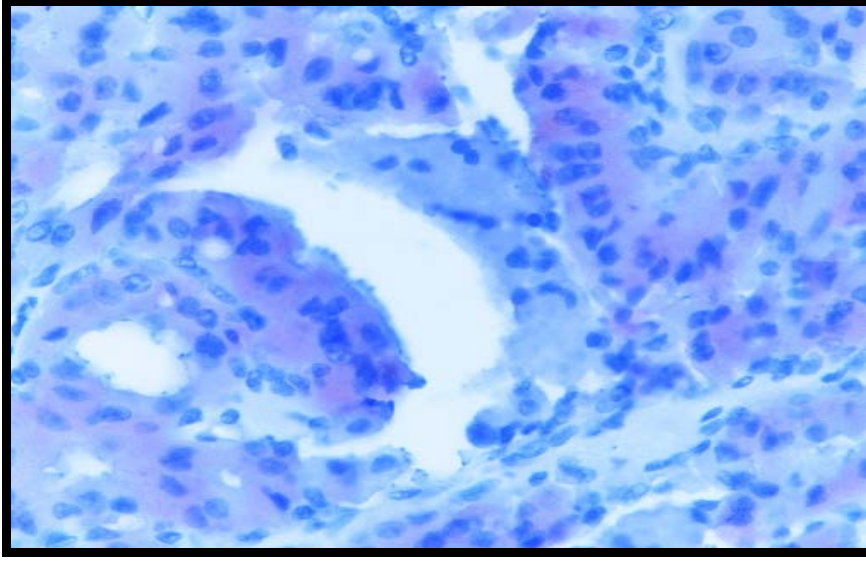




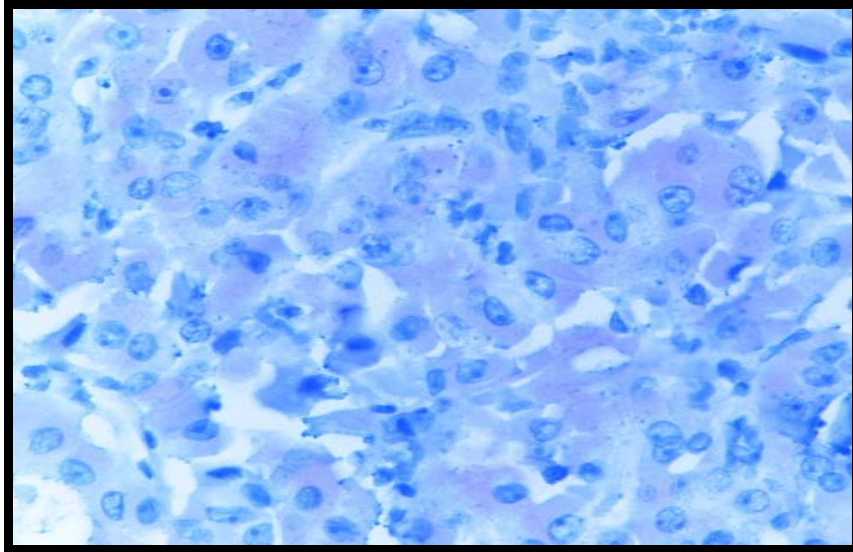
**Resim 13:** Hurthle hücreli adenomda mikrofolikül oluşturan folikül epitel hücrelerinde yaygın pozitif sitoplazmik boyanma (Olgu 1, yaygınlık %90) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 14:** Hurthle hücreli adenomda nispeten daha az sayıda boyanmış Hurthle hücreleri (Olgu 8, yaygınlık %40) (bkz. ok) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 15:** Hurthle hücreli adenomda şiddetli derecede sitoplazmik boyanma (Olgu 1, 2+ yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).



**Resim 16:** Hurthle hücreli adenomda hafif derecede boyanma yoğunluğu gösteren hücreler (Olgu 7, 1+ yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

### 3. Neoplastik malign grup

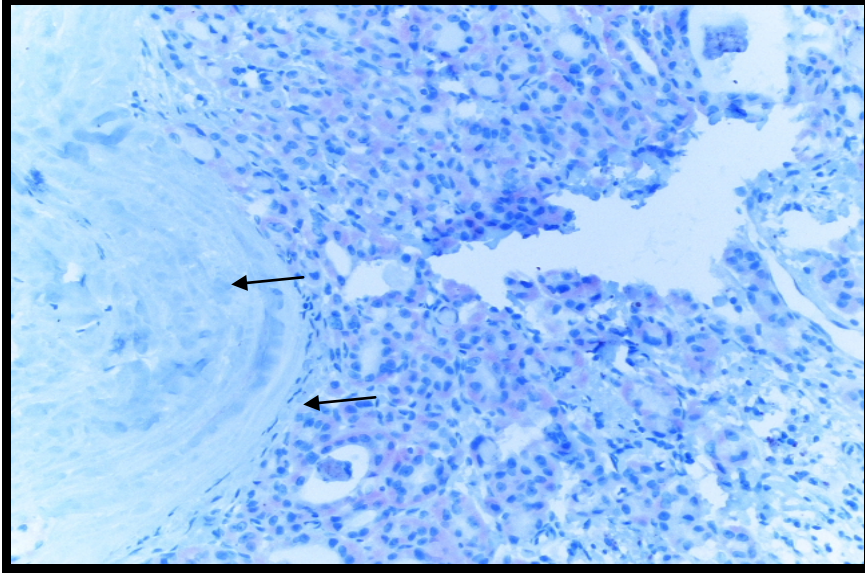
**Foliküler Karsinom:** Bu grupta boyanan olgu sayısı fazladır (Resim17-20). 22 olgudan 15'i (%68,2) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo3). Olgulardan sadece iki tanesi yaygın invaziv olup diğerleri mikroinvaziv foliküler karsinom'dur. Boyanma yoğunluğu ve yaygınlık açısından yaygın invaziv ve mikroinvaziv olanlar farklılık göstermemiştir. Median değerler yaygınlık için 7, yoğunluk için 1'dir. Olguların 1'i %80, 3'ü %40, 1'i %20, 3'ü %7, geri kalan 6 olgu ise %5'in altında yaygınlık göstererek boyanmıştır. Olgulardan 2'si 3+, 5'i 2+, 8'i 1+ yoğunlukta boyanmıştır (Tablo5). Bazı olgularda inhibin pozitifliğinin kapsülü invaze eden hücrelerde sayıca ve yoğunluk olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

**Foliküler Karsinom Onkositik Varyant:** Bu grupta boyanma, yaygınlık ve yoğunluğu diğer gruplara oranla yüksektir (Resim21-24). Bu gruptaki 8 olgudan 7'si (%87,5) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo3). Median değerler yaygınlık için 50, yoğunluk için 2'dir. Olgulardan 1'i %80, 1'i %70, 1'i %65, 2'si %50, 1'i %40, 1'i %10 yaygınlıkta boyanmıştır. Olguların 3'ü 3+, 3'ü 2+, 1'i 1+ yoğunluktadır (Tablo5).

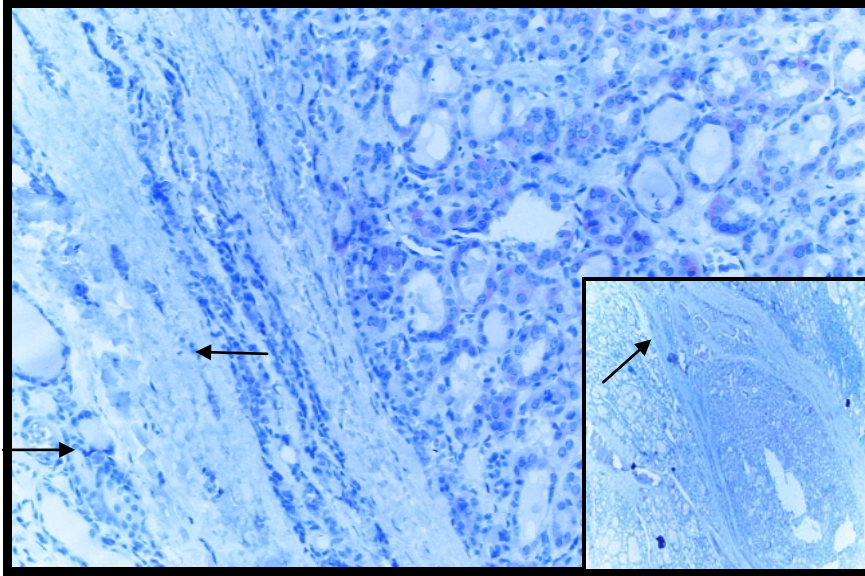
**Papiller Karsinom:** Bu grupta boyanan olgu sayısı fazla olmakla birlikte boyanma yoğunluğu düşüktür (Resim 25-28). 24 olgudan 16'sı (%66,7) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo3). Median değerler yaygınlık için 2,5, yoğunluk için 1'dir. Olgulardan biri 'tall cell' varyanttır. Bu olgu %40 yaygınlıkta ve +1 yoğunlukta boyanmıştır. Mikrokarsinom tanısı alan iki olgudan sadece biri pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir. Bu olgunun yaygınlığı %1, yoğunluğu ise +1'dir. Klasik tip olgularımızın 1'i %70, 1'i %60 yaygınlıkta olup, diğer 12 olgu %5'in altında yaygınlık göstermiştir. Olguların 2'si 2+, diğer 12 olgu 1+ yoğunluktadır (Tablo5).

**Medüller Karsinom:** Bu gruptaki 7 olgudan 1'i (%14,3) pozitif sitoplazmik boyanma göstermiştir (Tablo 3). Median değer yaygınlık için 2, yoğunluk için 1'dir. Olgunun yaygınlığı %2, yoğunluğu 1+'dir (Tablo5).

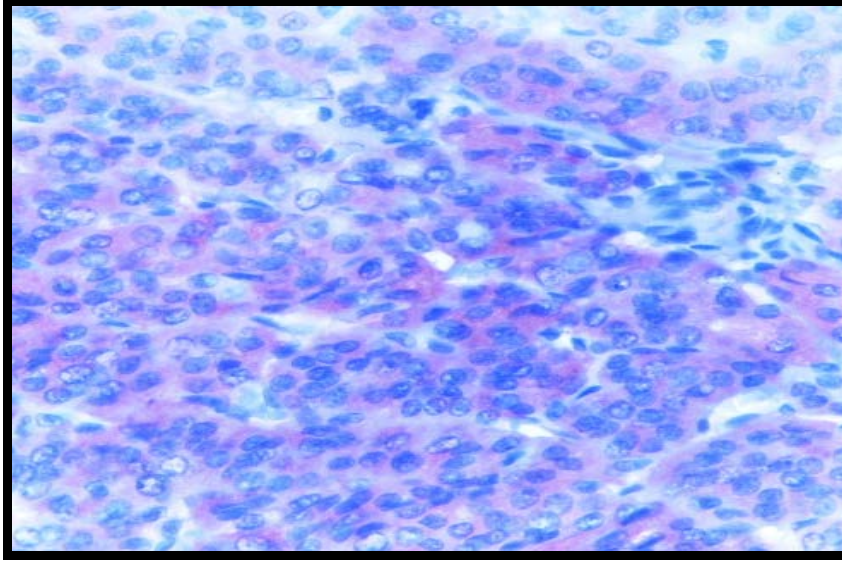




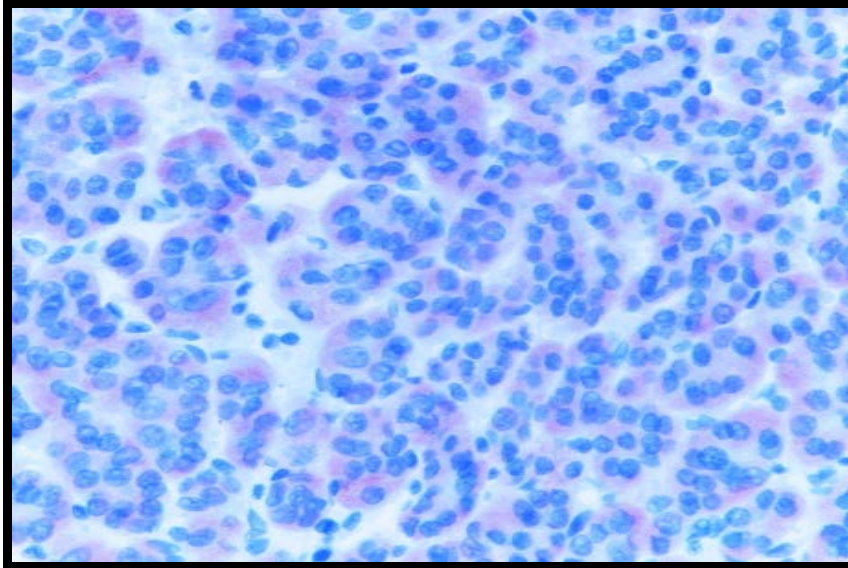
**Resim 17:** Foliküler karsinomda tümör hücrelerindeki sitoplazmik boyanma (ok: kapsül) (Olgu 7, %40 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 18:** Foliküler karsinomda kapsül invazyonu yapan tümör hücrelerinde belirgin sitoplazmik boyanma (ok: kapsül). Küçük resim: Kapsül invazyonunun panoramik görünümü (Olgu 3, %7 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).

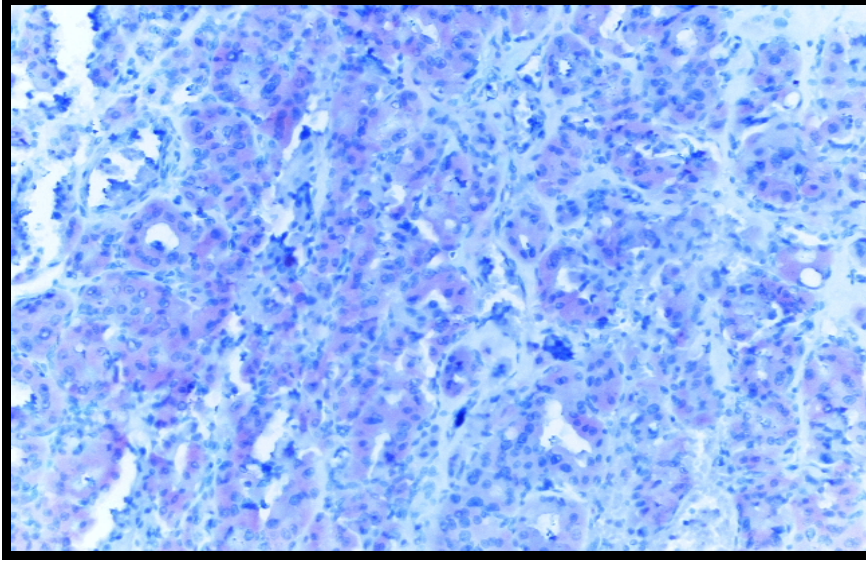


**Resim 19:** Foliküler karsinomda şiddetli sitoplazmik boyanma (Olgu 7, +3 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

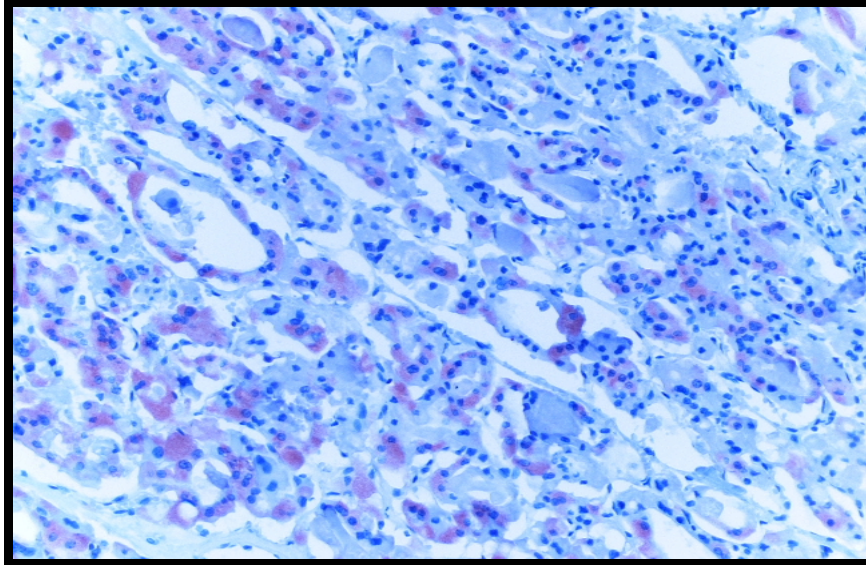


**Resim 20:** Foliküler karsinomda orta derece yoğunlukta sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (Olgu 5, +2 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

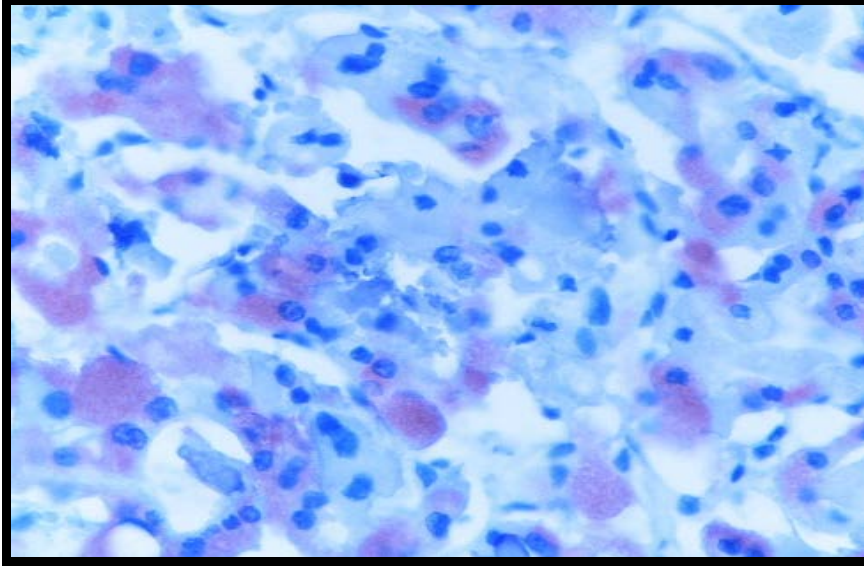




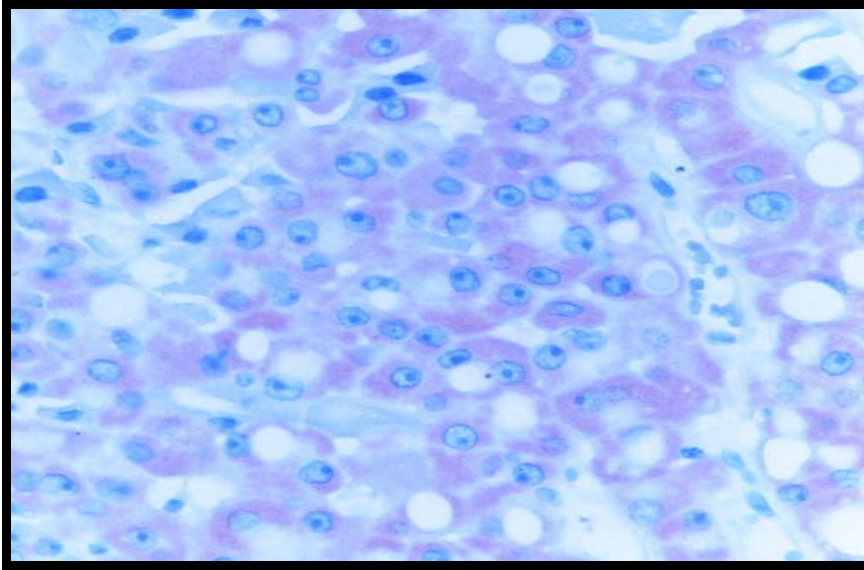
**Resim 21:** Foliküler karsinom onkositik varyantta pozitif sitoplazmik boyanma gösteren çok sayıdaki onkositik hücreler (Olgu 3, %70 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).



**Resim 22:** Foliküler karsinom onkositik varyantta daha az sayıda sitoplazmik boyanma gösteren onkositik hücreler (Olgu 1, %40 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).

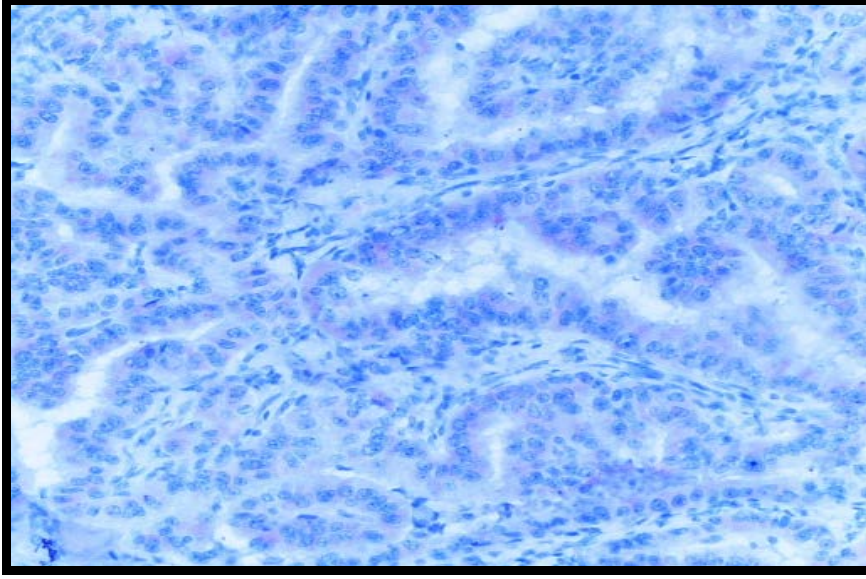


**Resim 23:** Foliküler karsinom onkositik varyantta şiddetli derecede sitoplazmik boyanma (Olgu 5, 3+ yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

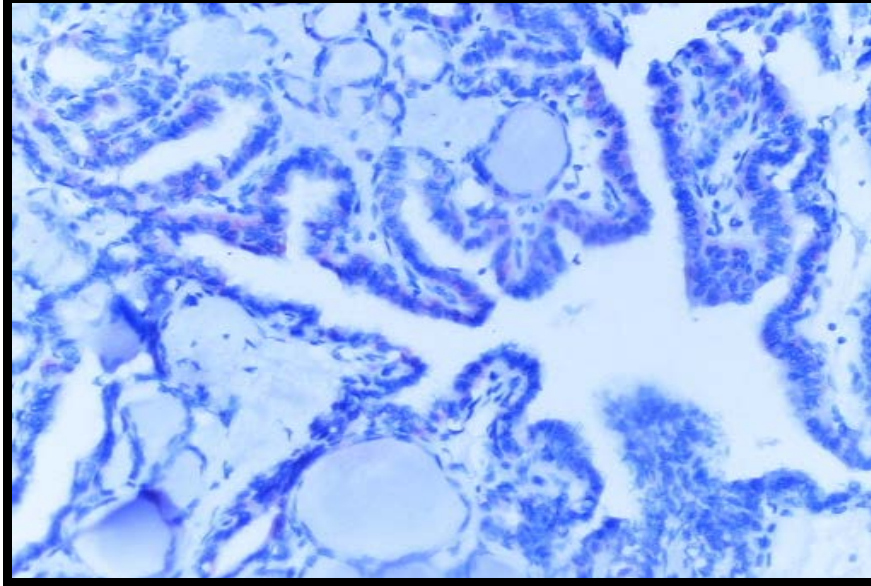


**Resim 24:** Foliküler karsinom onkositik varyantta orta derecede yoğunlukta sitoplazmik boyanma gösteren hücreler (Olgu 3, +2 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).



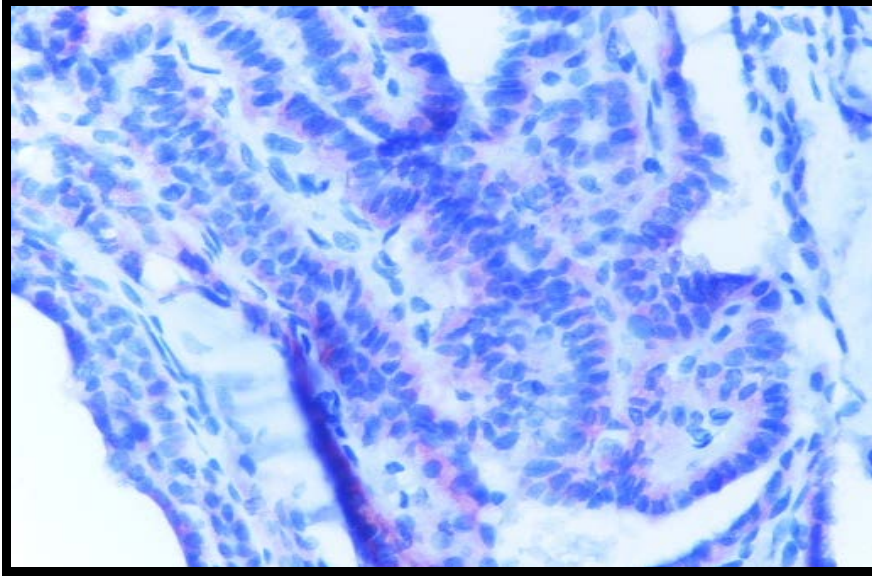


**Resim 25:** Papiller karsinomda papiller kor etrafındaki çok sayıda tümör hücresinde pozitif sitoplazmik boyanma (Olgu 10, %60 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).

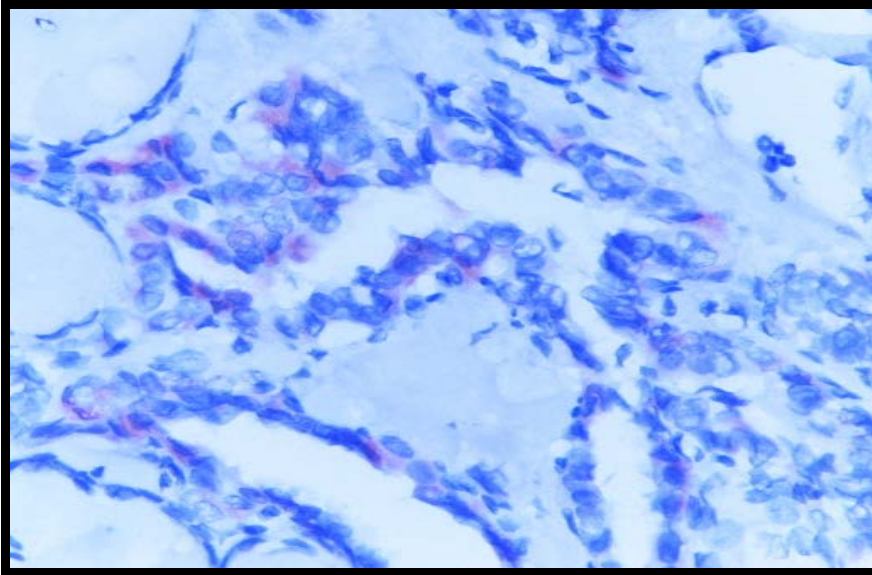


**Resim 26:** Papiller karsinomda papiller kor etrafındaki tümör hücrelerinde pozitif sitoplazmik boyanma (Olgu11, %5 yaygınlık) (inhibin  $\alpha$ , x200).





**Resim 27:** Tümör hücrelerinde orta derecede yoğunluk gösteren sitoplazmik boyanma (Olgu 12, +2 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).



**Resim 28:** Papiller karsinomda tümör hücrelerinde hafif derecede sitoplazmik boyanma (Olgu11, +1 yoğunluk) (inhibin  $\alpha$ , x400).

**Tablo3:** Olguların boyanma oranları.

		Boyanma		Total
		Pozitif	Negatif	
NH	n	3	21	24
	%	12,5%	87,5%	100,0%
HT	n	13	1	14
	%	92,9%	7,1%	100,0%
BG	n	0	1	1
	%	,0%	100,0%	100,0%
FKOV	n	7	1	8
	%	87,5%	12,5%	100,0%
MK	n	1	6	7
	%	14,3%	85,7%	100,0%
FK	n	15	7	22
	%	68,2%	31,8%	100,0%
PK	n	16	8	24
	%	66,7%	33,3%	100,0%
FA	n	4	20	24
	%	16,7%	83,3%	100,0%
HHA	n	9	0	9
	%	100,0%	,0%	100,0%
Total	n	68	65	133
	%	51,1%	48,9%	100,0%

**Tablo 4:** Nonneoplastik grubun boyanma yaygınlık ve yoğunlukları.

NONNEOPLASTİK GRUP			
Olgu	Antite	Yaygınlık	Yoğunluk
1	HT	%80	2
2	HT	%80	2
3	HT	%98	3
4	HT	%10	1
5	HT	-	-
6	HT	%20	1
7	HT	%60	1
8	HT	%70	1
9	HT	%80	2
10	HT	%90	2
11	HT	%15	1
12	HT	%5	1
13	HT	%60	2
14	HT	%1	1
1	NH	-	-
2	NH	-	-
3	NH	-	-
4	NH	-	-
5	NH	-	-
6	NH	-	-
7	NH	-	-
8	NH	-	-
9	NH	%1	1
10	NH	%15	2
11	NH	-	-
12	NH	-	-
13	NH	-	-
14	NH	-	-
15	NH	-	-
16	NH	-	-
17	NH	%5	2
18	NH	-	-
19	NH	-	-
20	NH	-	-
21	NH	-	-
22	NH	-	-
23	NH	-	-
24	NH	-	-
1	BG	-	-

**Tablo 5:** Neoplastik grubun boyanma yaygınlık ve yoğunlukları.

NEOPLASTİK BENİGN GRUP				NEOPLASTİK MALİGN GRUP			
Olgu	Antite	Yaygın.	Yoğunl.	Olgu	Antite	Yaygın.	Yoğun
1	HHA	%90	2	1	FKOV	%40	3
2	HHA	%30	1	2	FKOV	%50	3
3	HHA	%5	1	3	FKOV	%70	2
4	HHA	%60	1	4	FKOV	%65	2
5	HHA	%1	1	5	FKOV	%50	3
6	HHA	%50	2	6	FKOV	%80	2
7	HHA	%90	1	7	FKOV	%10	1
8	HHA	%40	1	8	FKOV	-	-
9	HHA	%30	1	1	FK	%4	1
1	FA	%30	1	2	FK	%1	1
2	FA	-	-	3	FK	%7	1
3	FA	%40	1	4	FK	-	-
4	FA	-	-	5	FK	%40	2
5	FA	-	-	6	FK	%10	2
6	FA	-	-	7	FK	%40	3
7	FA	-	-	8	FK	%80	3
8	FA	-	-	9	FK	%40	1
9	FA	-	-	10	FK	-	-
10	FA	-	-	11	FK	-	-
11	FA	-	-	12	FK	%1	1
12	FA	-	-	13	FK	%20	2
13	FA	-	-	14	FK	-	-
14	FA	-	-	15	FK	%7	2
15	FA	-	-	16	FK	%7	1
16	FA	-	-	17	FK	%3	1
17	FA	%1	1	18	FK	-	-
18	FA	-	-	19	FK	-	-
19	FA	%3	1	20	FK	%2	1
20	FA	-	-	21	FK	%2	2
21	FA	-	-	22	FK	-	-
23	FA	-	-	1	PK	%1	1
24	FA	-	-	2	PK	%40	1
				3	PK	%1	1
				4	PK	%1	1
				5	PK	%1	1
				6	PK	-	-
				7	PK	-	-
				8	PK	-	-
				9	PK	%5	1
				10	PK	%60	2
				11	PK	%5	1
				12	PK	%70	2
				13	PK	%5	1

			14	PK	%1	1
			15	PK	%5	1
			16	PK	-	-
			17	PK	%1	1
			18	PK	%2	1
			19	PK	-	-
			20	PK	%3	1
			21	PK	-	-
			22	PK	-	-
			23	PK	%1	1
			24	PK	-	-
			1	MK	-	-
			2	MK	-	-
			3	MK	-	-
			4	MK	-	-
			5	MK	%2	1
			6	MK	-	-
			7	MK	-	-

İstatistik yöntemlerle nonneoplastik (NH, BG) ve neoplastik (MK, FK, PK, FA) grup karşılaştırıldığında hem yaygınlık hem de yoğunluk yönünden boyanma gruplar arasında farklılık göstermektedir (yaygınlık;  $p=0,003$ , yoğunluk;  $p=0,005$ ). Neoplastik grupta nonneoplastik gruba göre boyanma yaygınlık ve yoğunlukları fazladır.

Neoplastik benign (FA) ve neoplastik malign (MK, FK, PK) grup karşılaştırıldığında boyanma yaygınlıkları ve yoğunlukları gruplar arasında farklılık göstermektedir (yaygınlık;  $p=0,001$ , yoğunluk;  $p=0,001$ ). Bu farklılık neoplastik malign grup lehinedir. Neoplastik malign grupta benign gruba oranla boyanma yoğunluk ve yaygınlıkları fazladır.

Neoplastik malign grupta FK, PK ve MK birbirleri ile karşılaştırıldığında boyanma yaygınlıkları ve yoğunlukları gruplar arasında farklılık göstermektedir. Bu fark foliküler karsinom ile medüller karsinom arasında ve foliküler karsinom lehinedir (yaygınlık için  $p=0,031$ , yoğunluk için  $p=0,033$ ). Foliküler karsinom ile papiller karsinom boyanma yaygınlıkları ve yoğunlukları açısından benzerlik göstermektedir (yaygınlık;  $p=0,110$ , yoğunluk;  $p=0,093$ ).

Onkositik lezyonlar kendi aralarında değerlendirilmiştir. Nonneoplastik (HT) ve neoplastik (HHA, FKOV) gruplar karşılaştırıldığında yaygınlık ve

yoğunluk yönünden gruplar arasında farklılık izlenmemektedir (yaygınlık;  $p=0,710$ , yoğunluk;  $p=0,681$ ). Hashimoto tiroiditi için median değer 60 iken Hurthle hücreli adenom ve FKOV için median değer 50'dir. HHA ve FKOV karşılaştırıldığında yaygınlık ve yoğunlukları gruplar arasında farklılık göstermemektedir (yaygınlık;  $p=0,815$ , yoğunluk;  $p=0,074$ ). Hurthle hücreli adenomda median değer 40 iken Foliküler karsinom onkositik varyantta median değer 50'dir.

## 5. TARTIŞMA

Tiroid endokrin organlar içerisinde neoplastik lezyonların fazla görüldüğü organlardan biridir. Tiroid kanseri en yaygın endokrin malignansidir<sup>57</sup>. Bu sebepten tiroid nodüllerinin biyolojik davranışları patoloğların ilgisini çekmektedir. Ancak benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması tanı güçlüklerine ve patoloğlar arasında değerlendirme farklılıklarına yol açmaktadır.

Literatürde inhibin alfa'nın çeşitli tümörlerde ekspresyonunu araştıran çalışmalar mevcuttur. Geçmiş yıllardaki çalışmalar sonucunda inhibin alfa'nın tümör supresör olarak rol aldığı bilinmektedir<sup>116,117</sup>. Matzuk ve arkadaşları çalışmalarında inhibin alfa eksik farelerde overde agresif sertoli/granüloza hücreli tümör ve her iki cinsde adrenal bezde tümör geliştiğini göstermişlerdir<sup>117</sup>. Bu çalışmalar fare gonad ve adrenal bezinde inhibin alfa'nın etkili bir tümör supresör olduğunu göstermektedir. Overin granüloza hücreli tümörlerinde ve diğer bazı tümörlerinde (fibrotekom, Sertoli hücreli tümör, Sertoli-Leydig hücreli tümör) serum inhibin düzeyi artmıştır<sup>118</sup>. İnsanlarda granüloza hücreli tümörlerde serum inhibin seviyesinin yüksek olması ekspresyon kaybından çok cevapsızlık olduğunu düşündürür<sup>119</sup>. Tümör supresör bir gen mutasyon, delesyon veya metilasyona uğrarsa ekspresyonu azalır. Aşırı ekspresyon onkogenlerin temel özelliği olduğu için inhibin'in bazı tümörlerde aşırı salınması ikilem yaratmaktadır. Bu durum kanser gelişiminin sinyal yolu defektine bağlı olduğunu ve direnç gelişimine bağlı inhibin seviyelerinin arttığını düşündürmektedir<sup>119,120</sup>. Aktivin sinyal yolu büyümeyi inhibe eder, aynı şekilde TGF $\beta$  sinyal yolunun da normal epitel hücrelerinin büyümesinde baskılayıcı rolü vardır<sup>120</sup>. Tümör hücrelerinde TGF $\beta$  sinyali azalmasına sıklıkla ligandın artmış sekresyonu ve/veya reseptör fonksiyonlarının azalması eşlik eder<sup>121,122</sup>. Bunun sonucunda TGF $\beta$  kan seviyeleri artar<sup>120,122</sup>. TGF $\beta$  seviyelerinin artması ekstrasellüler matriks üretimi, angiogenezin hızlanması ve immün sistem fonksiyonlarının azalması ile de tümör gelişimine katkı sağlar<sup>120</sup>. Aktivin rezistansı ve aktivin seviyelerinin artması büyüme inhibitörü etkilerinin kaybına ve inhibin'in artmış sekresyonuna ve serumda yüksek seviyede bulunmasına sebep olur. Aktivin aracılı büyüme supresyonuna direnç gelişmesi ve inhibin'in artması kanser gelişmesinde önemli bir basamaktır. İnhibin'in normal rolü aktivin etkilerini önlemektir. Aktivin

aktivitesi artarsa bunu takiben inhibin seviyesi de artar<sup>120</sup>. TGFβ3 reseptörlerinin inhibin'e yüksek afiniteleri vardır<sup>123</sup>. Granüloza hücreli tümörlerin %53'ünde TGFβ3 reseptör ekspresyonu normal premenopozal overe göre azalmış bulunmuştur<sup>119,124,125</sup>. İnsanlarda endojen inhibin'in granüloza hücreli tümör migrasyon ve invazyonunu TGFβ3 reseptörüne etki ederek kontrol ettiği düşünülmektedir. Bu azalma insanlardaki inhibin cevap kaybının potansiyel mekanizması olabilir<sup>124,125</sup>. Overin ve testisin malign germ hücreli tümörlerinde inhibin/aktivin subünitleriyle pozitif boyanma izlenir<sup>126</sup>. İnhibin alfa'nın diğer tümörlerde ekspresyonu da araştırılmıştır. Örneğin geç dönem veya metastatik prostat kanserlerinde de artar, prostat kanser prognozunu tahmin etmeye yardımcı olur<sup>10,126</sup>. İnsan serviks'inde inhβA ve inhβB subünitlerinin ekspresyonu servikal kanserlerde önemli rol oynadığını göstermiştir<sup>126</sup>. İnhibin alfa'nın duktal karsinom insitu'da (DCIS) artması meme dokusunda da tümör supresör olduğunu göstermektedir<sup>127</sup>. İyi diferansiye endometrial adenokarsinomlarda inhibin alfa ekspresyonu normal endometrial dokuya oranla oldukça azalmıştır. İnhibin subünitlerinin endometrial adenokarsinomda immünohistokimyasal olarak histolojik derece, cerrahi evre, lenf nodu durumu ile belirli bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İnhibin alfa immünoaktivitesinin azalması veya kaybolması daha agresif endometrial adeokarsinomlarda meydana gelmektedir. Bu durum inhibin alfa'nın tümör supresör olduğu görüşünü doğrulamaktadır<sup>128</sup>. Bütün bunlardan dolayı inhibin/aktivin subünitlerinin tümörögenizde faydalı birer prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.

İnhibin'in tiroid lezyonlarında immünoaktivitesi ile ilgili bir çalışma henüz literatürde yoktur. Fakat tiroid neoplazilerinde aktivin A, TGFβ ve SMAD ekspresyonu veya ALK4 azalmasını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>15,130,134</sup>. Aile üyelerinin yakın ilişkilerinden dolayı bu araştırmaların bizim çalışmalarımıza da ışık tutacağı açıktır.

Schulte ve arkadaşlarının çalışmasındaki verilere göre aktivin tipIB reseptör (ALK4) mRNA'sı ekspresyonu normal dokuya nazaran papiller ve foliküler tiroid kanserleri yanısıra guatrda da azalmıştır<sup>16,134</sup>. Bu deneyler için florasan DNA tekniği kullanılarak farklı PCR seviyelerinin en iyi şekilde miktarı belirlenmiştir<sup>16</sup>. Malign tümör gelişiminde büyüme inhibitörü sinyallerden kaçmak majör karakteristiktir. Fare modellerindeki çalışmalarda TGFβ1'in tiroid



büyüme ve fonksiyonları üzerinde potent bir inhibitör olduğu saptanmıştır<sup>129,130</sup>. İnvitro deneylerde normal ve guatrlı insan tiroid hücrelerinde antimitojenik etkileri olduğu saptanmıştır<sup>131</sup>. TGFβ1 hücrel proliferasyonu sınırlandırmak ve böylece dokuların şekil ve organizasyonunu devam ettirmek için aktivin sinyal yolu ile aynı doğrultuda hareket eder. Malign tiroid lezyonlarında benign lezyonlara kıyasla TGFβ tipl reseptörün tiplI reseptöre oranı azalmıştır. TGFβ1 ve aktivin için tipl reseptörlerin büyüme inhibisyonu etkileri için daha spesifik olduğu görülmektedir<sup>132</sup>. Aktivin A'nın insan benign tiroid lezyonlarından elde edilen folikül epitel hücrelerinde konsantrasyonla orantılı büyüme inhibitörü etkileri gösterilmiştir<sup>133,134</sup>. TGFβ ve aktivin proteinlerinin tiroid kanserlerinde fazla salgılandığı, normal dokularda ise genelde negatif olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir<sup>135,136</sup>. Neoplastik hücrelerde artmış ekspresyon yanısıra TGFβ/aktivin cevapsızlığı mevcuttur<sup>137</sup>. Bu, benign lezyonlarda bile TGFβ' ya cevapsızlık olduğunu gösterir. Tersine papiller tiroid karsinomunda hücreler TGFβ/aktivin'in antiproliferatif etkilerine duyarlıdır. Bu, muhtemelen sağlam SMAD sinyal yoluna bağlıdır<sup>145</sup>.

SMAD proteinleri CDK inhibitörleri olan p15 ve p21 ekspresyonunu indükleyerek ve cMYC ekspresyonunu inhibe ederek etkisini gösterir<sup>139,140,141</sup>. TGFβ ve aktivin reseptörleri veya SMAD gibi sinyal yolu komponentlerinin delesyon veya mutasyon gibi inaktivasyonu sonucunda TGFβ/aktivin cevapsızlığı oluştursa birkaç çeşit kanser gelişimi ve ilerlemesi görülür, bu da SMAD yolağının potansiyel tümör supresif rolü olduğunu gösterir<sup>142,143</sup>. SMAD2/3 pozitif hücreler karsinomlarda benign lezyonlardan belirgin derecede yüksek olsa da nükleer pozitif boyanma oranı tümörler arasında farklılık göstermemektedir. Bu çalışmada SMAD4 ve SMAD2/3 nükleer immünopozitivitesi TGFβ/aktivin yolağının tiroid tümörlerinde sağlam olduğunu göstermektedir. Bu antiproliferatif sinyal tümör progresyonunu sınırlandırmada önemlidir, ancak bu sinyal antagonist SMAD7 ekspresyonu ile zayıflatılmaktadır<sup>15,144</sup>.

Aktivinin kendi spesifik reseptörlerine bağlanmasına rağmen aynı SMAD'lar sinyal iletimini sağlar. TGFβ ve aktivinler sinyallerini aynı SMAD'larla iletselede bu iletiler özel biyolojik cevaplara neden olur. Embriyonel gelişim esnasında ailenin her üyesinin farklı bir rolü vardır. Bu çalışmalarda TGFβ1 homozigot mutasyonlu farelerin embriyogenezis esnasında öldüğü ve birçok

organda iltihabi infiltrat biriktiği tespit edilmiştir. Aktivin A eksik farelerde ise kraniofasial defekt tespit edilmiş ve perinatal periodda ölmüşlerdir. Bu fare modelleri bize ailenin bir üyesinin eksikliğinin, SMAD sinyal yolu sağlam olsa bile diğer bir üye tarafından kompanse edilemeyeceğini gösterir. Bu da etkilerin spesifik ve bağımsız olduğunu destekler. TGFβ çeşitli hayvan türlerinden elde edilen tiroid folikül hücrelerinde büyümeyi durdurur. Aktivin aynı SMAD sinyalini etkilediği halde tiroid folikül hücrelerinin proliferasyonundaki rolü tam açıklığa kavuşmamıştır<sup>145</sup>.

Matsuo ve arkadaşları çalışmalarında papiller karsinom'un neoplastik hücrelerinde SMAD ekspresyon paterninin homojen ve güçlü olduğunu saptamışlardır. SMAD4, SMAD2/3 ve SMAD7'nin tiroid tümörlerinde ekspresyonu tespit edilmiştir<sup>144</sup>. Bu benignen maligne kadar bütün tiroid lezyonlarında izlenirken normal tiroid dokusunda izlenmez. SMAD7 ekspresyonu insanda endometrial ve kolorektal, farelerde ise skuamöz hücreli kanserde tespit edilmiştir ve kanser gelişmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir<sup>138,146,147</sup>.

Literatürde inhibin alfa'nın onkositik lezyonlarda reaktivite gösterdiğini gözlemleyen araştırmalar da mevcuttur, onkositik adrenokortikal neoplazmlarda inhibin alfa ile immünoreaktivite görülmüştür<sup>148</sup>.

Bizim tiroid lezyonlarındaki çalışmamız sonucunda neoplastik (FK, PK, MK, FA) grubun nonneoplastik gruba, neoplastik malign (FK, PK, MK) grubun ise neoplastik benign (FA) gruba oranla anlamlı şekilde inhibin eksprese ettiğini gördük. Antiteler arasında foliküler karsinom en fazla inhibin eksprese eden tümördür, bunu papiller karsinom ve medüller karsinom izlemektedir. Bu çalışmamızda foliküler karsinomda en fazla olmak üzere tüm tiroid lezyonlarında malignden benigne doğru azalan ölçülerde inhibin ekspresyonu izlenmektedir. Nodüler hiperplazi olgularının bir kısmında nodül komşuluğundaki normal tiroid dokusunda çok az sayıda folikül epitel hücrelerinde (<%1) hafif derecede (1+) boyanma dikkat çekicidir. Bu bulgu normal tiroid dokusunda ekspresyon olmadığını göstermektedir. Foliküler karsinomda bir olguda kapsül yakınında ve tümörün kapsülü invaze ettiği alanlarda güçlü boyanma belirlendi. Bu olguda %7 boyanma izlenmekteydi ve boyanmanın neredeyse tamamı invazyon bölgesinde idi. Aynı şekilde PK olgularından kötü klinik gidişli 'tall cell varyant'ın oldukça yaygın (%40) boyanması tümör

hücrelerinin agresifleştikçe boyanma oranının arttığı yönünde düşünmemize sebep oldu. Bu tespitimiz her ne kadar Mylonas ve arkadaşlarının endometrial kanser olgularında diferansiasyon azaldıkça boyanmanında azaldığı tespitleriyle uyuşmasa da normalde endometriumun inhibin alfa eksprese ettiğini ve bazı tümörlerde diverse etki gösterdiği ve bu nedenle değişik tümörlerde değişik biyolojik davranışlar sergilendiği unutulmamalıdır<sup>142</sup>. Purdue ve arkadaşları inhibin yolağında genetik değişikliklerin erkeklerin testiküler germ hücreli tümör oluşumunda rolü olduğunu tespit etmişlerdir<sup>9</sup>. Daha önce inhibin alfa'nın tümör supressör olduğu Matzuk ve arkadaşları, Cipriano ve arkadaşları yanısıra çeşitli araştırmacılar tarafından fare deneyleri ile de desteklenmiştir<sup>27,117</sup>. Fuller ve arkadaşları overin granüloza hücreli tümörlerinde inhibin alfa'nın dolaşan kan seviyelerin arttığını saptamışlardır. Bu durumun ekspresyon kaybından ziyade yoladaki cevapsızlıkla ilgili olduğunu düşünmüşlerdir<sup>119</sup>.

Tiroid lezyonları ile inhibin'in ilişkisini araştıran literatürde henüz bir çalışma olmasa da TGFβ, aktivin, reseptörler, SMAD araştırılmıştır<sup>15,121,125,145</sup>. Bilindiği gibi tiroid kanserlerinde TGFβ/aktivin protein ekspresyonu mevcuttur, normal tiroid dokusunda ise negatiftir. Kanserlerde bu artışın yanısıra bir cevapsızlık söz konusudur<sup>135,136</sup>. Aktivin rezistansı sonucunda seviyelerinin artması büyüme inhibitörü etkilerinin kaybına, inhibin'in artmış sekresyonuna ve her ikisinin serumda yüksek seviyede bulunmasına sebep olur<sup>120,124</sup>. SMAD7 artışının (Matsuo ve ark.) ve ALK4 azalmasının (Schulte ve ark) bu cevapsızlığa neden olacağı açıktır<sup>16,144</sup>. Sonuçta TGFβ/aktivin artışı ve bunu inhibin artışının takip etmesi olasıdır.

Biz olgularımızda tiroid tümörlerinde özellikle istatistik anlamlı ve güçlü olmak üzere malign tümörlerinde (FK, PK) inhibin ekspresyonu tespit ettik. Bu ekspresyon geçmiş çalışmalarda gösterildiği gibi yoladaki değişiklikleri takip eden nihai bir sonuç gibi görünmektedir. Reseptör azlığı/yokluğu nedeniyle aktivine direnç/duyarsızlık gelişmesi ve artan aktivini baskılamak amacıyla inhibin düzeyinin artması olarak düşünülebilir. İnhibin'in tümör supresör olduğu genel bilgisi düşünülürse inhibini kodlayan gen mutasyonu, üretilen molekülün yapısal durumu ve serum inhibin düzeylerinin bilinmesi bu varsayımı açıklamada yardımcı olacaktır. Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle hastalarda serum inhibin düzeyleri bilinmemektedir ve mutasyon veya molekül

yapısına yönelik moleküler çalışmalar yapılamamıştır. Fakat ileriki çalışmalarda tiroid lezyonlarında inhibin ekspresyonu ile birlikte kan seviyeleri de ölçülürse tümör gelişiminde 'sensitivite kaybı'nın rolünün anlaşılmasına faydası olacaktır.

Tiroid lezyonlarında tespit edilen TGF $\beta$ /aktivin/inhibin ekspresyonu moleküler genetik değişiklikler sonucu meydana gelmiş olabilir. Bazı çalışmalarda BRAF, RAS genlerinin foliküler ve papiller tiroid kanser gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>108,109,115</sup>. Büyüme, diferansiasyon ve hücre ölümüyle ilgili genlerin ekspresyonunda hücre membranı/nükleus arasında RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK sinyal yolları rol alır<sup>110,111</sup>. RAS aktive hale geldiğinde BRAF'ı aktive eder. BRAF mutasyonu MAP kinaz sinyal yolu için alternatif bir rotadır ve RAS'dan bağımsızdır. Literatürde iki çalışmada MAP kinaz yolunun onkojenik RAS ile aktive edilmesi sonucunda sitoplazmada reseptör SMAD'ı etkisizleştirerek SMAD sinyalini durdurduğunu tespit etmişlerdir<sup>121,149,150</sup>. RAS/MAPK sinyali TGF $\beta$ 1 ekspresyonunu da etkiler<sup>137,151,152</sup>. Bu, bazı tümörlerdeki TGF $\beta$  artışını açıklayabilir. Ayrıca SMAD2 ve SMAD3'ü fosforile ederek nükleer translokasyonu engeller<sup>137,153</sup>. Bu bilgilerin desteğiyle çalışmamızda tespit ettiğimiz, tiroid lezyonlarında inhibin ekspresyonunun teşhise yardım edecek belirleyicilerden biri olabileceğini düşündük. Fakat TGF $\beta$ /aktivin/inhibin/SMAD etkileşimleri yanı sıra moleküler değişikliklerin bu ekspresyondaki rolünü anlamak için aile üyelerinin ekspresyonunun birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar inhibin ekspresyonunun nedeni ve sonuçlarını açıklamaya yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken bir başka nokta gruplar içerisindeki onkositik hücre içeren lezyonların diğer antitelere göre daha güçlü ve yaygın boyanması idi. Her üç antitede (HT, HHA, FKO) var olan onkositik hücrelerin çoğunluğu boyanmıştı. Boyanan hücre sayısı açısından antiteler arasında belirgin fark görülmedi. Karsinomda boyanma yoğunluğu adenom ve tiroidite nazaran kısmen fazla olmakla birlikte Hurthle hücrelerindeki pozitifitenin sitoplazmalarındaki artmış mitokondri ve diğer organellerdeki nonspesifik boyanma olabileceğini düşündük. İstatistik çalışmalarda yanlış değerlendirmelere yol açmaması için ve gerçekten boyanmanın nonspesifik olup olmadığını anlayabilmek için bu antiteleri diğer grup elemanları ile ve kendi aralarında karşılaştırdık. Malign grupta FKO ve diğer antiteler (FK, PK, MK) karşılaştırıldığında boyanma yaygınlıkları ve yoğunlukları gruplar arasında

farklılık göstermekteydi. Median değerler arasındaki farkın çok yüksek olması (FKOV için 50, FK, PK, MK için 1) nonspesifik boyanmayı destekliyordu. HT ve neoplastik (HHA, FKOV) grup karşılaştırıldığında yaygınlık ve yoğunluk yönünden gruplar arasında farklılık izlenmemekteydi. Median değerleri birbirine yakındı. Neoplastik benign gruptan HHA ve neoplastik malign gruptan FKOV karşılaştırıldığında yaygınlık ve yoğunlukları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. Bu sonuçlar göstermektedir ki; onkositik hücre içeren lezyonlarda boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu diğer antitelerden daha yüksek değerlerde olmasının yanı sıra lezyonların nonneoplastik, neoplastik benign yada neoplastik malign olmasıyla orantılı değildir. Bütün bu sonuçlar onkositik hücre içeren lezyonlardaki boyanmanın nonspesifik olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz verilerin rutin patoloji çalışmalarında özellikle malignite tanısı ve ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Foliküler adenom-foliküler karsinom ayırıcı tanısında ve foliküler karsinomda kapsül invazyonunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Literatürdeki bilgilerin desteğiyle bizde çalışmamızdaki foliküler karsinom ve papiller karsinom gibi malign tiroid lezyonlarındaki inhibin alfa ekspresyonunun yolaktaki bir direnç sonucu (ALK4 azalması, SMAD7 ekspresyonu gibi) aktivin artışını takibeden sekonder bir cevap olabileceğini düşündük. Moleküler çalışmalarla inhibin'de genetik hasar olup olmadığı, eş zamanlı inhibin kan düzeyi tespiti ile yolaktaki direncin kontrolü ve bu ekspresyonun aktivin artışına sekonder olduğunun ispatlanması için aktivin ve diğer reseptör, koreseptör ve sinyal moleküllerinin immünohistokimyasal ya da diğer yöntemlerle inhibin ile birlikte çalışılması bu bulguların açıklığa kavuşmasında faydalı olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Neoplastik (FK, PK, MK, FA) grup nonneoplastik gruba oranla anlamlı şekilde fazla inhibin eksprese etmiştir.
- 2- Neoplastik malign ( FK, PK, MK) grup neoplastik benign (FA) gruba oranla anlamlı şekilde fazla inhibin eksprese etmiştir.
- 3- Antiteler arasında foliküler karsinom en fazla inhibin eksprese eden tümördür, bunu papiller karsinom ve medüller karsinom izlemektedir.
- 4- Foliküler karsinomda kapsülü invazyonu ve komşuluğundaki tümör hücrelerinde şiddetli derecede boyanma izlenmiştir.
- 5- Tümör hücreleri biyolojik agresif özellikler gösterdikçe boyanma yaygınlık ve yoğunluğu artmaktadır.
- 6- Onkositik hücre içeren tiroid lezyonlarındaki (HT, HHA, FKOV) inhibin alfa sitoplazmik boyanması nonspesifiktir.
- 7- Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların rutin patoloji çalışmalarında malignite tanısı özellikle foliküler adenom-foliküler karsinom ayırıcı tanısında ve foliküler karsinomda kapsül invazyonunun değerlendirilmesinde faydası olabileceği düşünülmüştür.
- 8- İnhibin tümör supresör olarak işlev görmektedir ve foliküler karsinom ve papiller karsinom gibi malign tiroid lezyonlarındaki inhibin alfa ekspresyonu ALK4 azalması veya SMAD7 fazla ekspresyonu gibi yolaktaki bir direnç sonucu aktivin artışını takibeden sekonder bir cevap olabilir.
- 9- Moleküler çalışmalarla inhibini kodlayan gende mutasyon veya inhibin molekülünde yapısal değişiklik/hasar olup olmadığının saptanması faydalıdır.
- 10- Eş zamanlı inhibin kan düzeyi tespiti ile yolaktaki direncin kontrolü ve bu ekspresyonun aktivin artışına/direncine sekonder olduğunun ispatlanması gereklidir.
- 11- İnhibin ile birlikte sinyal yolundaki reseptör/koreseptör, sinyal molekülleri ve aktivin başta olmak üzere diğer aile üyelerinin birlikte çalışılması (immünohistokimyasal ya da moleküler yöntemlerle) mekanizmayı açıklamada gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Zhu J, Braun EL, Kohno S et al. Phylogenomic Analyses Reveal the Evolutionary Origin of the Inhibin Alfa Subunit, a Unique TGF-beta Superfamily Antagonist. *PLoSone* 2010;5(3):9457
- 2- Re E, Babitt JL, Pirani A, Schneyer AL, Lin HY. In The Absence of Type III receptor the Transforming Growth Factor TGF $\beta$  Type II Receptor Requires the Type I Receptor to Bind TGF $\beta$ II. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(21):22765-22772.
- 3- Gray PC, Greenwald J, Blount AL et al. Identification of a binding site on type II activin receptor for activin and inhibin . *J Biol Chem* 2000;275:3206-3212.
- 4- Chong H, Pangas SA, Bernard DJ et al. Structure and Expression of a Membrane Component of the Inhibin Receptor System. *Endocrinology* 2000;141(7):2600-2607.
- 5- Re E, Sidis Y, Fabrizio DA, Lin HY, Schneyer A. Reconstitution and Analysis of Soluble Inhibin and Activin Receptor Complexes in a Cell-Free System. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(51):53126-53135.
- 6- Chapman SJ, Bernard DJ, Jelen J, Woodruff TK. Properties of Inhibin Binding to Betaglycan InhBP/p120 and the Activin Type II Receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002;196:79-93.
- 7- Water E, Harrison CA, Lewis KA, Gray PC, Vale WW. Identification of Distinct Inhibin and Transforming Growth Factor Beta Binding Sites on Betaglycan. *The Journal of Biological Chemistry* 2006;281(25):17011-17022.
- 8- Taylor CR, Richard J. *Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist Major Problems in Pathology*. Third Edition. Saunders-Elsevier 2006;221-222.
- 9- Purdue MP, Graubard BI, Chanock SJ, Rubertone MV, Erickson RL, McGlynn KA. Genetic variation in the inhibin pathway and risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Res.* 2008;68(8):3043-3048.

- 10- Balanathan P, Willams ED, Wang H et al. Elevated level of inhibin- $\alpha$  subunit is pro-tumourigenic and pro-metastatic and associated with extracapsular spread in advanced prostat cancer, *British Journal of Cancer* 2009;100;1784-1793.
- 11-Carney EM, Banerjee P, Ellis CL et al. PAX2(-) /PAX8(-) /Inhibin A(+) Immunoprofil in Hemangioblastoma: A Helpful Combination in the Differential Diagnosis With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma to the Central Nervous System. *Am J Surgical Pathology*, 2011; 35;262-267.
- 12-Takei H, Powell SZ. Novel Immunohistochemical Markers in the Diagnosis of Nonglial Tumors of Nervous System. *Anatomic Pathology*, 2010;17(2):150-153.
- 13-Seder CW, Hartojo W, Lin L, Silvers AL et al. Upregulated INHBA Expression May Promote Cell Proliferation and Is Associated with Poor Survival in Lung Adenocarcinoma. *Neoplasia* 2009;11(4):388-396.
- 14- Jones MW, Harri R, Dabbs DJ, Carter GJ. Immunohistochemical Profile of Steroid Cell Tumor of the Ovary: A Study of 14 Cases and a Rewiew of the Literature *International Journal of Gynecological Pathology* 2010;29;315-320.
- 15- Matsuo SE, Fiore PZ, Siguematu SM et al. Expression of SMAD Proteins, TGF-beta/activin signaling mediators, in human thyroid tissues. *Endocrinol. Metab* 2010; 54(4):406-412.
- 16-Schulte KM, Jonas C, Krebs R, Röher HD. Activin A and Activin Receptors in Thyroid Cancer. *Thyroid* 2001;11(1)311-315.
- 17- Cook RW, Thompson TB, Kurup SP, Jardetzky TS, Woodruff TK. Structural Basis for a Functional Antogonist in the Transforming Growth Factor  $\beta$  Superfamily. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005; 280(48); 40177-40186.
- 18-Venkataraman G, Sasisekharan V, Cooney CL, Langer R, Sasisekharan R. Complex Flexibility of the transforming growth factor  $\beta$  superfamily. *Proc Natl Acad Sci Biophysics* 1995;92:5406-5410.
- 19-Gray PC, Bilezikjian LM, Vale W. Antogonism of activin by inhibin and inhibin receptors: A functional role for betaglycan-glycan. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001;180:47-53.



- 20-Harrison CA, Gray PC, Koerber SC, Fischer W, Vale W. Identification of a functional binding site for activin on the type I receptor ALK4. *The Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(23):21129-21135.
- 21-Bernard DJ, Chapman SC, Woodruff TK. Mechanisms of Inhibin Signal Transduction. *Endocrin Society* 2001;418-450.
- 22- Derinc R, Zang YE. Smad-dependent and Smad independent pathways in TGFB family signalling. (Review article) *Nature* 2003;425:1-5.
- 23-Eickelberg O, Centrella M, Reiss M, Kasgarian M. Betaglycan inhibits TGF- $\beta$  signaling by preventing typeI-typeII receptor complex formation. *The Journal of Biological Chemistry* 2002;277:823-829.
- 24-Bernard JD, Burns KH, Haupt B, Matzuk MM, Woodruff TK. Normal Reproductive function in Inh BP/p120-Deficient Mice. *Molecular and Cellular Biology* 2003; 23(14):4882-4891.
- 25-Harrington AE, Morris-Triggs SA, Ruotolo BT, Robinson CV, Ohnuma SI and Marko H. Structural basis for the inhibition of activin signaling by follistatin. *The Embo Journal* 2006;25:1035-1045.
- 26-Lockwood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. Inhibins and Activins in human ovulation, conception and pregnancy. *Human Reproduction Update* 1998;4(3):284-295.
- 27-Cipriano SC, Chen L, Kumar TR, Matzuk MM. Follistatin is a modulator of gonadal tumor progression and the activin induced wasting syndrome in inhibin deficient mice. *Endocrinology* 2000;141:2319-2327.
- 28-Setsu N, Kohashi K, Endo M et al. Inhibin- $\alpha$  and synaptophysin immunoreactivity in synovial sarcoma with granular cell features. *Human Pathology* 2011;10:1016-1025.
- 29- Rosa SL, Uccella S, Marchet S, Capella C, Lloyd VR. Localization of Inhibins and Activins in Normal Endocrin Cells and Endocrin Tumors of the Gut and Pancreas: an Immunohistochemical and in situ Hybridization Study. *Journal of Histochemistry* 2004;52(2):217-225.
- 30-Deavers TM, Malpica A, Liu J, Broaddus R, Silvia EG. Ovarian Sex Cord Stromal Tumors: An Immunohistochemical Study Including a Comparison of Calretinin and Inhibin. *Mod Pathol.* 2003;16(6):584-590.

- 31-Huang L, Liao LM, Wang HY, Zheng M. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of ovarian fibrosarcoma: The results of a multicenter retrospective study. *BMC Cancer* 2010;10;585-596.
- 32-Agarwal S, Agarwal K. Rare Pediatric Adrenocortical Carcinoma with Oncocytic Change: A Cytologic Dilemma. *Endocr Pathol* 2011; 22;40-43.
- 33-Sangoi RA, Fujivara M, West RB et al. Immunohistochemical Distinction of Primary Adrenal Cortical Lesions From Metastatic Clear cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 248 Cases. *Surgical Pathology* 2011;35(5):09-11.
- 34-Schalk RHN, Wierik CDJ, Looijenga LHJ, Oosterhuis JW, Jong FH. Human testicular germ cell tumours express inhibin subunits, activin receptors and follistatin mRNAs. *British Journal of Cancer* 1997; 76(9):1191-1198.
- 35-Dowling CR, Risbridger GP. The role of inhibins and activins in prostate cancer pathogenesis. *Endocrin Related Cancer* 2000;7:243-256.
- 36-Zhang PJ, Genega EM, Tomaszewski JE, Pasha TL, Livolsi VA. The role of Calretinin, Inhibin, Melan-a, BCL-2, and C-kit in Differentiating Adrenal Cortical and Medullary Tumors: An Immunohistochemical Study. *Mod Pathol* 2003;16(6): 591-597.
- 37-Pan CC, Chen PCH, Tsay SH, Ming-Tak Ho D. Differential immunoprofiles of hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma and adrenocortical carcinoma. *Immunohistochemical Mol Morphol* 2005;13:347-352.
- 38- Irving JA., Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Modern Pathology* 2006;19:17-24.
- 39-Jung SM, Kuo TT. Immunoreactivity of CD10 and inhibin alfa in differentiating hemangioblastoma of central nervous system from metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2005;18:788-794.
- 40-Hoang MP, Amirkhan RH. Inhibin alfa distinguishes hemangioblastoma from clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1152-1156.
- 41-Ozaki T, Nagashima K, Kusakabe T, Kakudo K, Kimura S. Development of thyroid gland and ultimobranchial body cyst independent of p63. *Lab Invest* 2011;91:138-146.
- 42-Mills SE. *Histology for Pathologists*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2007;1129- 1130.

- 43-Gordon G, Sparano BM, Kramer W, Kelly RG, Iatropoulos J. Thyroid Gland Pigmentation and Minocyclin therapy. *Am J Pathol* 1984;117:98-109.
- 44-Petrocheilou G, Myrianthefs P, Evodia E, Vlychou M, Kokkinis CE. Inferior Thyroid Artery Pseudoanevrsym Caused BY Blunt Trauma. *Vascular* 2010;18(4): 242-245.
- 45-Belany KG, Buckley JJ, Gordon JR, Castaneda W. Percutaneous Cervical central venous line placement: A comparison of the internal and external jugular vein routes. *Anesthesia and Analgesia* 1980;59(1):40-41.
- 46-Iyer GN, Kumar A, Nixon IJ, et al. Incidence and significance of Delphian node metastasis in papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2011;253:988-991.
- 47-Hicks CS. On the innervation and secretory path of the thyroid gland. *J Physiol* 2011;1-9.
- 48-Welsch U, Tekelioğlu M. Sobotta Histoloji, 5. baskı, İstanbul: Beta yayın, 1999; 200-201.
- 49-Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. London: Springer, 2010;5-64.
- 50- Mc. Nabb FM. Thyroid hormones, their activation, degradation and effects on metabolism. *Journal of Nutrition* 1995;125:17738-17768.
- 51-Davies AG. Scientific basis of clinical practice. Thyroid physiology. *British Medical Journal* 1972; 2:206-209.
- 52-Berkow R, Beers MH, Bogin RM et al. The Merc Manual of Medical Information. Merc&Co. 1997;705-707.
- 53-Stocker TS, Dehner PD, Husain AN. Pediatric Pathology. Third Edition. Wolters Klauver Williams- Vilkins 2011;926-927.
- 54-Kim KW, Park JY, Kim HE et all Elevated risk of papillary thyroid cancer in korean patients with Hashimoto's thyroiditis *Head and Neck* 2010;33;691-695.
- 55-Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchel RN. Robbins Basic Pathology. 8th. edition Philadelphia: Sounders Elsevier 2009;20:751.
- 56- Lloyd RV. Endocrine Pathology. Totowa, New Jersey: Humana Pres. 2010;1-55.
- 57-Delellis RA, Williams ED, Lloyd RV. World Health Organisation. Classification of tumours. C.England, Lyon 2010;51-56.

- 58-Rosai J. Rosai and Ackermans Surgical Pathology. 9th. Edition. Toronto: Mosby 2004;9:515-578.
- 59-Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5.th edition, Lippincott Williams &Wilkins 2009;25-1250.
- 60-Thomas GA, Williams D. The Clonal Origin of Thyroid Nodules and Adenomas. Am J Pathol 1989;134:141-147.
- 61-Montuori N, Muller F, Riu DS, Fenzi G, Sobel M, Rossi G, Vitale M. Laminin Receptors in Differentiated Thyroid Tumors: Restricted Expression of the 67- Kilo Dalton Laminin Receptor in Follicular Carcinoma Cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:2086-2092.
- 62-Tataroğlu C, Kesen Z. Tiroidin Onkositik Değişiklik Gösteren Tümörlerine Dört Olgu Eşliğinde Genel Bakış. A.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2007;8(19):35-37.
- 63-Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malign thyroid diseases: a clinical standpoint. (Review) European Journal of Endocrinology 2011;165:499-507.
- 64-Hedinger C. Histological Typing of Thyroid Tumors. Second edition. Springer 1993;8-9.
- 65-Schlumberger MJ. Papillary thyroid carcinoma. Orphanet encyclopedia, 2004 <http://www.orpha.net/data/pathol>.
- 66-Ersoy R, Gül K, Korukluoğlu B ve ark. Tiroid Papiller Kanseri ile Kronik Lenfositik Tiroidit Birlikteliği. Turkish Medical Journal 2007;1:119-122.
- 67-Renshaw AA, Wang E, Haja J et al. Fine-Needle Aspiration of papillary thyroid carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2006;130:452-455.
- 68-Gray A, Doniach I. Morphology of the Nuclei of Papillary Carcinoma of Thyroid 1968;1-6.
- 69- Li Volsi V. Papillary Thyroid Carcinoma: An Update. Mod Pathol 2011;24:51-59.
- 70-Pazaitou K, Alevizaki M, Boudina M, Drimonitis A, Kiziridou A, Vainas I. Cervical masses as manifestation of papillary thyroid carcinomas <10mm in diameter, in patients with unknown thyroid disease. Thyroid Research. 2008:1-8.

- 71-Chan JKC. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:16-18.
- 72-Liu J, Singh B, Tallini G et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2006;107:1255-1264.
- 73-Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. (Review) *Chang Gung Med J* 2011;34:23-34.
- 74-Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head and Neck Pathol* 2011;5:51-56.
- 75-Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP et al. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. (Clinical Review) Wiley online library head and neck Doi 10.1002/hed.21494. 2010.
- 76-Kakudo K, Bai Y, Liu Z, Li Y, Ito Y, Ozaki T. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions (review) *Advanced Publication* 2011;1-8.
- 77-Bryson PC, Shores CG, Hart C et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch. otolaryngol head and neck surg.* 2008;134(6):581-586.
- 78-Goldstein NS, Czako P, Neill JS. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients. *Mod Pathol* 2000;13(2):123-130.
- 79-Kakudo K, Bai Y, Liu Z, Li Y, Ito Y, Ozaki T. Classification of Thyroid Follicular Cell Tumors: With Special Reference to Borderline Lesions. (Review) The Japan Endocrinology Society, k-kakudo@kobe-tokai.ac.jp, 2011.
- 80-D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004;100:1123-1129.
- 81-Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynik IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1944;68:1953-1991.
- 82-Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL et al. Prognostic Factors of Recurrence in Encapsulated Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland. *Cancer* 2006; 106:1669-76.

- 83-Har-el G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland (a tumor of moderate malignancy) . *Cancer* 1989;57:1613-1617.
- 84-Woodford RL, Nikiforov YE, Hunt JL et al. Encapsulated papillary oncocytic neoplasms of the thyroid: Morphologic, immunohistochemical and molecular analysis of 18 cases. *Am Surg Pathol* 2010;34:1582-1590.
- 85-Kazaure HS, Roman SA, Soza JA. Medullary Thyroid Microcarcinoma. *Cancer* 2011;000:000-000.
- 86-Mehrotra PK, Mishra A, Mishra SK, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK. Medullary thyroid cancer: Clinicopathologic profile and outcome in a tertiary care center in North India. *World J Surg* 2011;35:1273-1280.
- 87-Leboulleux S, Baudin E, Travagii JP, Sclumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2004;61:299-310.
- 88-Green I, Ali Z, Allen EA, Maureen F, Zakowski MF. A spectrum of cytomorphologic variations in medullary thyroid carcinoma fine needle aspiration findings in 19 cases. *Cancer Cytopathol* 1997;81:40-44.
- 89-Kim ES, Lim DJ, Baek KY et al. Thyroglobulin Antibody is Associated with Increased Cancer Risk in Thyroid Nodules. *Thyroid* 2010; 20:8-12.
- 90-Boggaram V. Thyroid Transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1 TTF-1) gene regulation in the lung. *Clinical Science* 2009;116:27-35.
- 91-Yeğen G, Demir MA, Ertan Y, Nalbant OA, Tunçyürek M. The role of immunohistochemistry diferential diagnosis of follicular patterned lesions of thyroid. *Türk Patoloji Dergisi* 2009;25(3):0-99.
- 92-Park YJ, Kwak SH, Kim DC et al. Diagnostic Value of Galectin-3, HBME-1, Cytokeratin 19, High Molecular Weight Cytokeratin, CyclinD1 and p27 in the differential diagnosis of thyroid nodüles. *J. Korean Med Sci* 2007;22:621-628.
- 93-Ertan Y, Makay Ö, Veral A, Tamsel S, İçöz G, Tunçyürek M, Tiroidin hyalinize Trabeküler tümörü. *Türk Patoloji Dergisi* 2009;125(2):44-46.
- 94-Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Irwing BR, Sylvia LA. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:338-342.
- 95-Tan A, Etit D, Bayol U, Altinel D, Tan S. Comparison of proliferating cell nuclear antigen, thyroid transcription factor-1, Ki-67, p63, and high

- molecular weight cytokeratin expressions in papillary thyroid carcinoma, follicular carcinoma and follicular adenoma. *Annals of Diagnostic Pathology* 2011;15:108-116.
- 96-Tatic S. Histopathological and immunohistochemical features of thyroid carcinoma. *Archive of Oncology* 2003;11(3):173-174.
- 97-İbrahim P. Tiroid karsinomlarında CK19, yüksek molekül ağırlıklı keratin, Galektin-3 ve HBME-1 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2009;7(1):37-46.
- 98-Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Second edition. Elsevier, 2006;267-277.
- 99-Liu J, Brown RE. Immunohistochemical detection of epithelial–mesenchymal transition associated with stemness phenotype in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Exp Pathol* 2010;3(8):755-762.
- 100-Patel KN, Shaha RA. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 2006;13(2):119-128.
- 101-Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(1):163-168.
- 102-Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996;77:1556-1565.
- 103-Hayashida CY, Alves VAF, Kanamuro CT et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C cell hyperplasia by an affinity–purified anti-human calcitonin antiserum. *Cancer* 1993;72:1356-1363.
- 104-Bhajjee F, Nikiforov YE. *Molecular Analysis of Thyroid Tumors*. *Endocrin Pathology* 2011;DOI 10.1007 12022-011-9170.
- 105- Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z et al. High Prevalance of BRAF mutations in thyroid Cancer; Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS/BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(7):1454-1457.
- 106-Chiapetta G, Toti P, Cetta F et al. The RET/PTC Oncogene is Frequently Activated in Oncocytic Thyroid Tumors (Hurthle Cell Adenomas and

- Carcinomas) but not in Oncocytic Hyperplastic Lesions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(1):364-369.
- 107-Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC Rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 2008;68:7176-7182.
- 108-Cahill S, Smyth P, Finn SP et al. Effect of RET/PTC Rearrangements on transcription and post transcriptional regulation in a papillary thyroid carcinoma. *Molecular Cancer* 2006;5(70):1-12.
- 109-Eze OP, Starker LF, Carling T. The role of Epigenetic Alterations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Thyroid Research* 2011;10.4061:1-7.
- 110-Rhoden KJ, Unger K, Salvayore G et al. RET/Papillary thyroid cancer rearrangement in non neoplastic thyrocytes: Follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset papillary carcinoma. *The journal of clinical endocrinology & metabolism.* 2006;91(16):2414-2423.
- 111-Elisei R, Romei C, Vorontsova T et al. RET/PTC Rearrangements in thyroid nodules, studies in irradiated and non irradiated malign and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3211-3216.
- 112-Cohen Y, Xing M, Mambo E et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *Journal of the national cancer institute* 2000;95(8 ):625-628.
- 113-Moretti S, Macchiarulo A, De Falco V et al. Biochemical and molecular characterization of the novel BRAF mutation detected in a classic papillary carcinoma. *Oncogene* 2006;25:4235-4240.
- 114- Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: Molecular pathways and therapeutic targets. *Modern Pathology* 2008;21:537-543.
- 115- Vasko V, Ferrand M, Cristofaro P, Carayon P, Henry JF, Micco C. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *The journal of clinical endocrinology &metabolism* 2003;88(6):2745-2752.
- 116-Stenvers KL, Findlay JK. Inhibins: from reproductive hormones to tumor suppressors (Review) Elsevier Ltd. 2009;1-7.



- 117-Matzuk MM et al. Alpha inhibin is a tumour supresor gene with gonadal spesificity in mice Nature 1992;360:313-319.
- 118-Healy DL, Burger HG, Mamers P. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. Eng J Med 1993;329:1530-1542.
- 119-Fuller PJ, Chu S. Signaling Pathways in the molecular pathogenesis of ovarian granülosa cell tumours. Trends in endocrinology and metabolism 2004;15(3):123-128.
- 120-Shelling AN. Mutations in inhibin and activin genes associated with human disease. (Review) Molecular and cellular endocrinology 2011;doi10.1016.
- 121-Caestecker MP, Pieck E, Roberts AB. Role of transforming growth factor- $\beta$  signaling in cancer. (Rewiev) Journal of the National Cancer İnstute 2000;92(17): 1388-1402.
- 122- Kalkhoven E, Roelen BAJ, Winter JP et al. Resistance to transforming growth factor  $\beta$  and Activin due to reduced receptor expression in human breast tumor cell lines. Cell Growth & Differentiation 1995;6:1151-1161.
- 123-Bernard DJ, Chapman SC, Woodruff TK. An emerging role for co-receptors in inhibin signal transduction. Molecular and Cellular Endocrinology 2001;180:55-62.
- 124-Gatza EC, Oh SY, Blobel GC. Roles for the type III TGF- $\beta$  receptor in cancer. Cell Signal 2010;22(8):1163-1174.
- 125-Bilandzic M, Chu S, Farnworth PG et al. Loss of betaglycan contributes to the malignant properties of human granulosa tumor cells. Molecular endocrinology 2009;23:539-548.
- 126- Suresh PS, Rajan T, Tsutsumi R. New targets for old hormones: Inhibins clinical role revisited. Endocrine journal 2011;58(4):223-235.
- 127-Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Khun C, Friese K, Gerber B. Inhibin/activin subunits (inhibin alpha, betaA and betaB) are differentially expressed in human breast cancer and their metastasis. Oncol Rep 2005;13:81-88.
- 128-Mylonas I, Worbs S, Shabani N et al. Inhibin-alpha subunit is an independent prognostic parameter in human endometrial carcinomas: Analysis of inhibin /activin-alpha, betaA and betaB subunits in 302 cases. Eur J Cancer 2004;45: 1304-1311.

- 129- Colletta G, Cirafici AM, DiCarlo A. Dual effect of transforming growth factor beta on rat thyroid cells: Inhibition of thyrotropin induced proliferation and reduction of thyroid specific differentiation markers. *Cancer Res* 1989;49:3457-3462.
- 130-Colletta G, Cirafici AM, Imbriaco M, Vechio G. Inhibitory action of transforming growth factor beta on thyroid cells. *Acad Sci* 1988;551:372-373.
- 131-Asmis LM, Kaempf J, Von Gruenigen C, Kimura ET, Wagner HE, Studer H. Acquired and naturally occurring resistance of thyroid follicular cells to the growth inhibitory action of transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF-beta1). *J Endocrinol (Abstract)* 1996;149: 485-496.
- 132-Carcamo J, Weiss FM, Ventura F, Wieser R, Wrana JL, Attisano L, Massague J. Type1 receptors specify growth inhibitory and transcriptional responses to transforming growth factor beta and activin. *Mol Cell Biol* 1994;14:3810-3821.
- 133-Franzen A, Piek E, Westermark B, Dijke P, Heldin NE. Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1, and their receptors in thyroid follicular cells: Negative regulation of thyrocyte growth and function. *Endocrinology* 1999;140(9):4300-4310.
- 134-Schulte KM, Jonas C, Krebs R, Röher HD. ActivinA and activin receptors in the human thyroid: A link to the female predominance of guatr. *Abstract Horm Met Res* 2000;10:390-400.
- 135-Kimura ET, Kopp P, Zbaeren J et al. Expression of transforming growth factor beta1, beta2, beta3 in multinodular goiters and differentiated thyroid carcinomas: A comparative study. (Abstract). *Thyroid* 1999;9(2):119-125.
- 136-Matsuo SE, Ebina KE, Kulcsar MA, fruguglietti CU, Kimura ET. Activin beta B expression in rat experimental goiter and human thyroid tumors. (Abstract). *Thyroid* 2000;13(3):239-247.
- 137-Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Net Genet* 2001;29(2):117-129.
- 138-Boulay JL, Mild G, Lowly A et al. SMAD7 is a prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Int. J. Cancer* (2003), 104(4); 446-449.

- 139- Matsuo SE, Leoni SG, Colquhoun A, Kimura TH. Transforming growth factor beta1 and activin A generate antiproliferative signaling in thyroid cancer cells. *Journal of Endocrinology* 2006;190:141-150.
- 140-Burdette JE, Jeruss JS, Kurley SJ, Lee EJ, Woodruff TK. Activin A, mediates growth inhibition and cell cycle arrest through Smads in human breast cancer cells. *Cancer Res* 2005;65(17):7968-7975.
- 141-Ten Dijke P, Goumans MJ, Itoh F, Itoh S. Regulation of cell proliferation by Smad proteins. *J Cell Physiol* 2002;191(1):141-150.
- 142-Risbridger G, Schmitt JF, Robertson DM. Activins and Inhibins in Endocrin and Other Tumors. *Endocrin Reviews* 2001;22(6): 836-858.
- 143-Su GH, Bansal R, Murphy KM et al. ACVR1B (ALK4, activin receptor type1B) gene mutations in pancreatic carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(6):3254-3257.
- 144-Itoh S, Landstrom M, Hermanson A et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces nuclear export of inhibitory Smad7. *Biol Chem* 1998;273(44):195-201.
- 145-Matsuo SE, Leoni SG, Colquhoun A, Kimura ET. Transforming growth factor- $\beta$ 1 and activin A generate antiproliferative signaling in thyroid cancer cells. *Journal of endocrinology* 2006;190:141-150.
- 146-Dowdy SC, Marani A, Reinholdz MM et al Overexpression of the TGF-beta antagonist Smad 7 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):368-373.
- 147-Liu X, Lee J, Bhogte E, Hartley S, Glick A. Smad7 but not Smad6 cooperates with oncogenic ras to cause malignant conversion in a mouse model for squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(22):7760-7768.
- 148-Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M et al. Oncocytic adrenocortical neoplasms a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. *Human Pathology* 2011;42:489-499.
- 149- Song SY, Park S, Kim SR, Suh YL. Oncocytic adrenocortical carcinomas: A pathological and immunohistochemical study of four cases in comparison with conventional adrenocortical carcinomas. *Pathology International* 2004;54:603-610.

- 150-Kretzchmar M, Doody J, Timokhina I, Massague J. A mechanism of repression of TGF-beta/Smad signaling by oncogenic Ras. *Genes Dev* 1999;13:804-816.
- 151-Yue J, Mulder KM. Requirement of Ras/MAPK pathway activation by transforming growth factor beta for transforming growth factor beta1 production in a Smad dependent pathway. *J Biol Chem* 2000;275:30765-30773.
- 152-Oween RD, Ostrowski C. Transcriptional activation of a conserved sequence element by Ras requires a nuclear factor from c-Fos or c-Jun. *Proc. Natl Acad Sci* 1990;87:3866-3870.
- 153-Geiser AG, Kim SJ, Roberts AB, Sporn MB. Characterisation of the mouse transforming growth factor beta1 promoter and activation by the Ha-Ras oncogene. *Mol Cell Biol* 1991;11:84-92.

## 8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\alpha$ : Alfa

**ActRI (ALK4)**: Aktivin reseptörü tip1

**ActRIIA**: Aktivin reseptörü tip2A

**ActRIIB**: Aktivin reseptörü tip2B

**AMH**: Antimüllerian hormon

**BG**: Basedow Graves

$\beta$ : Beta

**BMP**: Kemik morfogenez protein

**CEA**: Karsinoembriyonik antijen

**CDK**: Siklin bağımlı kinaz

**CK**: Sitokeratin

**DIT**: Diyodotirozin

**EMA**: Epitelyal membran antijeni

**FA**: Foliküler adenom

**GDFs**: Büyüme ve diferansiyasyon faktörleri

**FSH**: Folikül stimulan hormon

**FK**: Foliküler karsinom

**FKOV**: Foliküler karsinom onkositik varyant

**HT**: Hashimoto tiroiditi

**HHA**: Hurthle hücreli adenom

**FT-UMP**: Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör

**WDT-UMP**: Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyasyon tümör

**kDA**: Kilodalton

**LH**: Luteinizan hormon

**MIT**: Monoiyodotirozin

**MK**: Medüller karsinom

**NH**: Nodüler hiperplazi

**NSE**: Nöron spesifik enolaz

**PBS**: Phosphate buffered saline

**PCR**: Polimeraz zincir reaksiyonu

**PK:** Papiller karsinom

**PKFV:** Papiller karsinom foliküler varyant

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**TGB:** Tiroglobulin

**TGF $\beta$ :** Dönüştürücü büyüme faktör beta

**TGF $\beta$ RI:** Dönüştürücü büyüme faktör beta reseptörü 1

**TSH:** Tiroid stimulan hormon

**TTF-1:** Tiroid transkripsiyon faktörü

## 9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> (RAS-RAF- MEK- ERK sinyal yolu) .....	29
<b>Resim 1-2:</b> (Hashimoto tiroiditi, inhibin $\alpha$ , x200).....	34
<b>Resim 3-4:</b> (Hashimoto tiroiditi, inhibin $\alpha$ , x400).....	35
<b>Resim 5-6:</b> (Nodüler hiperplazi, inhibin $\alpha$ , x200).....	36
<b>Resim 7-8:</b> (Nodüler hiperplazi, inhibin $\alpha$ , x400).....	37
<b>Resim 9-10:</b> (Foliküler adenom, inhibin $\alpha$ , x200).....	39
<b>Resim 11-12:</b> (Foliküler adenom, inhibin $\alpha$ , x400).....	40
<b>Resim 13-14:</b> Hurthle hücreli adenom, inhibin $\alpha$ , x200).....	41
<b>Resim 15-16:</b> Hurthle hücreli adenom, inhibin $\alpha$ , x400).....	42
<b>Resim 17-18:</b> (Foliküler karsinom, inhibin $\alpha$ , x200).....	44
<b>Resim 19-20:</b> (Foliküler karsinom, inhibin $\alpha$ , x400).....	45
<b>Resim 21-22:</b> (Foliküler karsinom onkositik varyant, inhibin $\alpha$ , x200).....	46
<b>Resim 23-24:</b> (Foliküler karsinom onkositik varyant, inhibin $\alpha$ , x400).....	47
<b>Resim 25-26:</b> (Papiller karsinom, inhibin $\alpha$ , x200). ....	48
<b>Resim 27-28:</b> (Papiller karsinom, inhibin $\alpha$ , x400). ....	49

## 10. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo1:</b> (İnhibin ve aktivinin fonksiyonları ve yapısal özellikleri).....	13
<b>Tablo2:</b> (Dünya Sağlık Örgütü Tiroid Tümörleri Sınıflaması 2004).....	22
<b>Tablo3:</b> (Olguların boyanma oranları).....	50
<b>Tablo 4:</b> (Nonneoplastik grubun boyanma yaygınlık ve yoğunlukları).....	51
<b>Tablo 5:</b> (Neoplastik grubun boyanma yaygınlık ve yoğunlukları).....	52







