

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE SERUM VASKÜLER ENDOTELİAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ İLE POSTOPERATİF PATOLOJİK TANI VE
VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖR
DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Ali GENÇOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ugur EMRE**

ZONGULDAK

2017

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE SERUM VASKÜLER ENDOTELİAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ İLE POSTOPERATİF PATOLOJİK TANI VE
VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖR
DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Ali GENÇOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ugur EMRE**

ZONGULDAK

2017

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Preoperatif İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Serum Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ile Postoperatif Patolojik Tanı ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptör Düzeylerinin İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ali GENÇOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 02/11/2017

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ali Uğur EMRE

Prof.Dr. Güldeniz K. ÇAKMAK
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Ali Uğur EMRE
Üye

Prof.Dr. Öge TAŞÇILAR
Üye

UYGUNDUR
Prof. Dr. ANSÖRAZAN
02/11/2017 ZULAYHA
TIP

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde büyük emeği geçen ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, tez çalışmamı başından beri yakından takip eden, tasarlanması ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübesi ile desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ali Uğur EMRE'ye,

Genel cerrahinin ilkelerini ve cerrahi disiplinin temel değerlerini öğrendiğim, akademik kimlik ve insan ilişkilerinde ideal bir yol gösterici olan saygıdeğer hocam Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK'a,

Eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mustafa CÖMERT, Prof. Dr. Kemal KARAKAYA, Doç. Dr. F. Ayça GÜLTEKİN ve Yrd. Doç. Dr. İlhan TAŞDÖVEN'e bir müddet birlikte çalıştığım ancak daha sonra aramızdan ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. Öge TAŞÇILAR ve Doç. Dr. Hamdi Bülent UÇAN'a ,

Tezimin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Bülent Ecevit Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gamze YURDAKAN'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Murat CAN'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Firüzan Köktürk'e,

Ayrıca, yoğun ve yorucu asistanlık sürecinde her türlü sıkıntımı, sevincimi kardeş gibi paylaştığım Dr. Sezgin MUTLU, Dr. Turan Eray SEVEN, Dr. Yücel KARADERE, Dr. İlke Aktuğ BUZKAN ve tüm genel cerrahi personeline,

Beni bugünlere getiren ve tüm hayatım boyunca beni destekleyen aileme,

Varlıkları ile beni hayata bağlayan; tez çalışmamın her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen ruh ikizim Nilay Nur GENÇOĞLU'na, bir gülüşü ve sarılışı ile bütün yorgunluğumu alıp hayatımı güzelleştirdiği için biricik kızım Miray GENÇOĞLU'na teşekkür ederim...

Dr. Ali GENÇOĞLU

Zonguldak, 2017

ÖZET

Gençoğlu A, Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Preoperatif İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Ve Serum Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü İle Postoperatif Patolojik Tanı Ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptör Düzeylerinin İlişkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, 2017.

Tiroid nodülleri fizik muayene ile erkeklerde %2, kadınlarda %10 civarında tespit edilmektedir. Tiroid neoplazilerinin fizyopatolojisinde birçok molekül tanımlanmıştır. Özellikle neoplazilerin agresivitesi ve metastazı ile ilişkilendirilen HGF, PDGF, EGF, TGF α , IGF I-II, FGF, TSH, Östrojen, HCG, GH, VIP ve VEGF dir. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri öncelikle endotelial hücrelerde bulunmakta olup tanımlanmış 3 tipi vardır. VEGFR-2, primer olarak VEGF tarafından aktive edilen ve anjiogenezin en önemli mediatörlerinden biridir.

Çalışmamızda tiroid hastalarının serum VEGF seviyeleri ve nodül içi doku VEGFR düzeyleri ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarını ve final patoloji sonuçlarını karşılaştırarak arada anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Nodüler guatr nedeniyle endokrin cerrahi konseyinde operasyon kararı alınan ve TİİAB yapılan tek cerrah tarafından opere edilen 75 hastanın yaş, cinsiyet, TİİAB, patolojik tanı, serum VEGF ve doku VEGFR2 düzeyleri karşılaştırıldı.

Serum VEGF düzeyleri ile doku VEGFR2 düzeyleri TİİAB sonuçları ile karşılaştırıldığında serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken doku VEGFR2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (p:0,042) bu farka malignite şüpheli grubun neden olduğu görüldü.

Histopatolojik tanı ile Serum VEGF düzeyleri ve doku VEGFR2 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.011).

Serum VEGF düzeyleri histopatolojik tanımlarla ikili karşılaştırıldığında papiller tiroid karsinomu ile nodüler hiperplazi ve tiroidit arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken foliküler adenomla ilişkisinde istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Serum VEGF ile doku VEGFR2 grupları arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.001) ve yapılan ikili karşılaştırmalarda farkın doku VEGFR2' nin >%60 grubunda olduğu görülürken bu farkın papiller tiroid karsinomu tarafından sağlandığı görüldü.

Sonuç olarak; İİAB sonuçlarının doku VEGFR2 düzeyleri ile karşılaştırılmasında malignite şüphesi olarak rapor edilen hastaların patolojik nodüllerinde VEGFR2 düzeyinin diğer gruplara oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ve histopatolojik tanı ile karşılaştırıldığında papiller tirodi kanseri saptanan hastalarda hem serum VEGF düzeyleri hem de dokuda VEGFR2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken doku VEGFR2 düzeyleri ile serum VEGF düzeyleri arasındada %60 üzeri reseptör ekspresyonu olan grupta artmış VEGF düzeyi olacak şekilde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), Tiroid nodülleri

ABSTRACT

Gencoglu A, Relation of postoperative pathologic diagnosis and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) levels with preoperative fine needle aspiration biopsy (FNAB) and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients undergoing thyroidectomy, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, 2017.

Thyroid nodules are diagnosed in 2% of males and 10% of females by physical examination. Several molecules have been identified in the pathophysiology of thyroid neoplasms. In particular, HGF, PDGF, EGF, TGF α , IGF II, FGF, TSH, estrogen, HCG, GH, VIP and VEGF are associated with aggressivity and metastasis of neoplasms. Vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) are primarily found in endothelial cells and have 3 types of expression. VEGFR-2 is one of the most important mediators of angiogenesis, activated by VEGF as a primer.

In our study, we investigated serum VEGF levels and intra-nodal tissue VEGFR-2 levels of patients, compared with thyroid fine needle aspiration biopsy and final pathology whether there was a significant relationship between them.

Age, gender, FNAB results, pathologic diagnosis, serum VEGF and tissue VEGFR-2 levels were compared in 75 patients whose operation decision was taken in the endocrine surgical council due to nodular goiter, were performed FNAB and operated by a single surgeon.

When compared serum VEGF levels and tissue VEGFR-2 levels with FNAB results, there was no statistically significant difference in serum VEGF levels, whereas tissue VEGFR-2 levels were statistically significant ($p= 0.045$). It was seen that this difference was caused by group of the suspicious for malignancy.

There was a statistically significant difference between histopathological diagnosis and serum VEGF levels and tissue VEGFR-2 groups ($p= 0.011$).

When serum VEGF levels were compared with histopathologic findings, there was a statistically significant difference between papillary thyroid carcinoma and nodular hyperplasia and thyroiditis, but no statistical difference was observed in relation to follicular adenoma.

The difference between the serum VEGF and tissue VEGFR2 groups was statistically significant (p: 0.001) this difference was found to be in the group in which the tissue VEGFR2 was overexpressed by more than 60% and it was provided by papillary thyroid carcinoma.

In conclusion; when comparing the results of FNAB with tissue VEGFR2 levels, VEGFR2 levels in pathological nodules of patients who were reported to be suspicious for malignancy were found to be significantly higher than the other groups; compared with the histopathological diagnosis, both serum VEGF levels and tissue VEGFR2 levels were found to be significantly higher in patients with papillary thyroid carcinoma. And the increase in VEGF levels in the group which has more than 60% receptor expression showed that there was a significant relationship between tissue VEGFR2 levels and serum VEGF levels.

Key Words: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), Thyroid nodules

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLO DİZİNİ	xiv
ŞEKİL DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Embriyoloji.....	4
2.3. Anatomi	5
2.3.1. Normal Anatomi	5
2.3.2. Tiroidin Damarları ve Lenfatik Sistemi.....	7
2.3.3. Laringeal sinirler.....	9
2.3.4. Tiroidin innervasyonu.....	10
2.4. Fizyoloji.....	11
2.4.1. Tiroit Bezi Üzerine Etkili Hormonlar	11
2.4.1.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH).....	11
2.4.1.2. Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH)	11
2.4.2. Tiroit Hormonlarının Yapımı.....	12
2.4.2.1. İyot	12
2.4.2.1.1. İyot Kaynakları.....	12
2.4.2.1.2. İyot Metabolizması.....	13
2.4.2.1.3. İyodun Organifikasyonu	14
2.4.2.2. Tiroglobulin (Tg)	14
2.4.2.3. Tiroit peroksidaz (TPO)	14
2.4.2.4. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	15
2.4.2.5. İyodinizasyon Mekanizmaları.....	15
2.4.3. Tiroit Hormonlarının Yapısı	16

2.4.3.1. Tiroksin (3',5'-3,5 tetraiyodotironin; T4)	16
2.4.3.2. Triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin; T3).....	17
2.4.4. Tiroit Hormonlarının Salınması	17
2.4.5. Tiroit Hormonlarının ve Metabolitlerinin Taşınması	17
2.4.6. Tiroit Hormonlarını Metabolizması.....	19
2.4.7. Tiroit Hormonlarının Periferik Etkileri.....	19
2.4.7.1. Bazal metabolik hız (BMR)	20
2.4.7.2. Karbonhidrat metabolizması	20
2.4.7.3. Yağ metabolizması.....	21
2.4.7.4. Protein metabolizması.....	21
2.4.7.5. Kalsiyum ve fosfor metabolizması	21
2.4.8. Tiroid Hormonlarının Düzenlenmesi.....	21
2.4.8.1. Hipotalamus – Hipofiz – Tiroit Ekseni	22
2.4.8.2. Diğer değişkenler	22
2.5. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Neoplazileri	24
2.5.1. Nodüler Guatr	24
2.5.2. Nodüler Guatr Patogenezi ve Onkogenezi.....	26
2.5.3. Anjiyogenezis	29
2.5.4. VEGF ve Reseptörleri.....	33
2.5.5. Tiroid Kanseri Gelişimi Ve Onkogenezi	39
2.5.6. Tiroid Kanserleri.....	42
2.5.6.1. Papiller Tiroid Kanseri	43
2.5.6.2. Foliküler Tiroid Kanseri.....	49
2.5.6.3. Foliküler karsinom	49
2.5.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu	53
2.5.6.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu.....	53
2.5.6.6. Malign Lenfoma.....	54
2.5.6.7. Metastatik Nodüller.....	54
2.6. Tanı Yöntemleri	54
2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler	54
2.6.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	54
2.6.1.2. Tiroid Otoantikörleri	55

2.6.2. Radyolojik Yöntemler.....	56
2.6.2.1. Ultrasonografi	56
2.6.2.2. Bigisayarlı Tomografi (BT)	57
2.6.2.3. Manyetik Rezonans Görünteleme (MRG)	57
2.6.2.4. Tiroid Sintigrafisi	58
2.6.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	58
2.7. Tedavi	60
2.7.1. Tiroit Cerrahisi.....	61
2.7.2. Medikal tedavi	63
2.7.3. Radyoaktif iyot tedavisi	64
3. GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1. Biyokimyasal analiz	66
3.2. Patolojik Analiz	67
3.3. İstatiksel Analiz	68
4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER.....	87
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMA	: Antimikrozomal antikor
ANG	: Anjiopoetin
Anti-TRAb	: TSH reseptör antikorları
Anti-TRAb	: Anti-TSH reseptör antikorları
APUD	: Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon
AR	: Androjen reseptörleri
AS	: Adenilat siklaz (AS)
ATA	: Antitiroglobulin antikorları
ATC	: Anaplastik tiroid karsinomu
BMR	: Bazal metabolik hız
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
DAG	: Diaçilgliserol
DİT	: Diiyodotironin
dl	: Desilitre
EGF	: Epidermal growth faktör
ER	: Östrojen reseptörleri
FGF	: Fibrosit growth faktör
FLK	: Fetal karaciğer kinaz
FTC	: Folliküler tiroid karsinomu
GCSF	: Granülosit koloni uyaran faktör
GR	: Glikokortikoid reseptörleri
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGF	: Hepatosit growth faktör
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IP ₃	: İnositol trifosfat
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İTA	: İnferior tiroit arter
K	: Potasyum

kg	: Kilogram
LATS	: Long acting thyroid stimulator
LDL	: Düşük dansiteli lipoproteinler
mg	: Miligram
MİT	: Monoiyodotironin
ml	: Militre
MNG	: Multinodüler guatr
MR	: Mineralokortikoid reseptörleri
MTC	: Medüller Tiroid Karsinomu
Na	: Sodyum
NADPH	: Nikotin amid adenin dinükleotid fosfat
NCI	: Ulusal kanser enstitüsü
NGF	: Nerve growth faktör
NO	: Nitrik oksit
PDGF	: Platelet derived growth faktör
PGI	: Prostaglandin
PKA	: Protein kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
PR	: Progesteron reseptörleri
RAI	: Radyoaktif iyot
RAR	: Retinoik asit reseptörleri
RER	: Retiküler endoplazmik retikulum
RLS	: Rekürren laringeal sinir
rT3	: Reverse T3
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
sT4	: Serbest T4
STA	: Süperior tiroit arter
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TBAb	: Tiroid bloke edici immünglobulin
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin

TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbumin
Tg	: Tiroglobulin
TGF α	: Trombosit growth faktör alfa
TGF β	: Transforming growth faktör Beta
TK	: Tirozin kinaz
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPO	: Peroksidaz enzimi
TPOAb	: Antitiroid peroksidaz antikoru
TR	: Tiroit hormon reseptörleri
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSAb	: Tiroid stimüle eden antikor
TSH	: Tiroit stimulan hormon
TSİ	: Tiroid stimulan immünglobulin
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin
TTR	: Transtiretin
VDR	: Vitamin D reseptörleri
VEGF	: Vasküler endotelial growth faktör
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
μg	: Mikrogram

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: İnfirior tiroit arter ile rekürren laringeal sinir arasındaki ilişkiler.....	10
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Guatr Derecelendirmesi	24
Tablo 3: Tiroid Folikül Hücre Proliferasyonu Sinyal Aktarımında Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkileri.....	28
Tablo 4: Anjiyogenik ve Anjiyogenezi Önleyen Faktörler	32
Tablo 5: VEGF Reseptörleri, Ligandları ve Etkileri	37
Tablo 6. Tiroid kanseri etiyojisinde etkili faktörler	41
Tablo 7. Tiroid kanseri ile ilişkili onkogenler.....	42
Tablo 8. Tiroid Kanserleri	43
Tablo 9. AMES ve AGES sistemine göre yüksek riskli hastalar	45
Tablo 10. MACIS skora sistemine göre puan hesaplanması.....	45
Tablo 11. MACIS skora sistemine göre hastaların 20 yıllık mortalite oranları ...	45
Tablo 13. American Thyroid Association'a göre (ATA) tiroid kanserleri düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır.	47
Tablo 14. Papiller tiroid kanseri tedavisinde total tiroidektominin tercih edilme Sebepleri,	48
Tablo 15. Foliküler karsinomda kötü prognostik faktörler	50
Tablo 16. Tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında kullanılan ultrasonografik kriterler	57
Tablo 17. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Bethesda sınıflandırma sistemi.....	59
Tablo 18: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri	65
Tablo 19: Tiiab tanılarına göre hasta sayısı ve oranları	69
Tablo 20: Histopatolojik tanılara göre hasta sayısı ve oranları.....	69
Tablo 21: Doku VEGFR2 skorları	69
Tablo 22: Histopatolojik tanıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	70
Tablo 23: TİİAB sonuçları ile serum VEGF ve doku VEGFR2 düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 24: Histopatolojik tanı ile serum VEGF ve doku VEGFR2 düzeyleri arasındaki ilişki.....	71
Tablo 25: Serum VEGF ile doku VEGFR2 grupları arasındaki ilişki	71

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Tiroit bezinin anatomisi	6
Şekil 2. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu	16
Şekil 3. Tiroit hormonlarının biyokimyasal yapıları.....	16
Şekil 4:VEGF Reseptörleri ve İşlevleri.....	37



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin büyümesi ve genişlemesi guatr olarak adlandırılır. Yapısal ve fonksiyonel büyüme birden çok bölgede olabilir. Tiroid bezindeki büyüme tiroidit ve tiroid neoplazi benzeri nedenler dışı genellikle basit nodüler guatr olarak tanımlanır. Tiroid nodülleri palpasyonla kadınlarda ortalama %10, erkeklerde ise %2 civarında görülmektedir. Ultrasonografi kullanıldığında bu oran %50'nin üzerine çıkmaktadır (1). Tiroid neoplazilerinin fizyopatolojisinde özellikle neoplazilerin agresivitesi ve metastazı ile ilişkilendirilen birden çok molekül tanımlanmış olup. Bu moleküller HGF, PDGF, EGF, TGF α , IGF I-II, FGF, TSH, Östrojen, HCG, GH, VIP ve VEGF dir.

VEGF trombosit kaynaklı büyüme faktörlerindedir, endotel hücreleri için özgüldür ve önemli etkileri vardır (1).

Vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalıkta rol oynar. VEGF, molekül ağırlığı 45 kDA olan ve 6. kromozomun kısa kolunda (6p12) yerleşik bir sitokindir.

VEGF'nin seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksiste de önemli rol almaktadır (2).

Anti-apoptotik proteinlerin sentezinin artması veya antiapoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile yeni damar oluşumunda hayati rol oynar. VEGF; vasküler endotel hücreleri için potent bir mitojendir, ancak diğer hücre tipleri için mitojenik aktivitesi yoktur. Megakaryositler, VEGF'nin önemli kaynağıdır ve VEGF trombositlerin α granüllerinde depo edilir. Bunun yanında VEGF, vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanır ve hemodinamik bir glikoproteindir. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; endotel hücreleri, akciğer alveolar hücreleri, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, lökosit, aktive makrofajlar, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum, böbrek proksimal tübül hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, kardiyak myositler, Leydig hücreleri, arteriyelleri çevreleyen fibroblastlar, hepatositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde (Karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) VEGF sentezlenmektedir (3,4).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri öncelikle endotelyal hücrelerde bulunmakta olup tanımlanmış 3 tipi vardır. VEGFR-2, primer olarak VEGF tarafından aktive edilen ve anjiogenezin en önemli mediatörlerinden biridir (5). Genetik çalışmalar VEGF2 nin tiroid vasküler bütünlüğünün sağlanması için zorunlu olduğunu göstermiştir (6). Tiroid folikül hücrelerinde reseptör ekspresyon oranları VEGFR2 > VEGFR1 > VEGFR3 şeklindedir (7). VEGFR-2, MAP-kinaz, ve Akt üzerinden artmış hücre içi sinyal iletimi tiroid kanserlerinin belirgin bir özelliğidir (8). Tiroid kanserlerinin tedavisinde, özellikle medüller tiroid kanserinin tedavisinde anjiogenez önleyici ajanların kullanımı VEGFR2 yi hedeflemektedir (9).

Literatür taraması yapıldığında tiroid nodüllerine yönelik, tiroid ince iğne biyopsisi ve histopatolojik tanıları ile serum ve nodül içi VEGF, VEGFR2 düzeyleri arasındaki ilişki hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda tiroid hastalarının serum vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyeleri ve nodül içi doku vasküler endotelyal büyüme reseptörü düzeyleri ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarını ve patoloji sonuçlarını karşılaştırarak arada anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Guatr hastalığı (Latince boğaz anlamındaki 'guttur' sözcüğünden), tiroit bezinin tanımlanmasından yıllar önce, M.Ö. 2000'den bu yana Hindulara ait tanımlamalardan dolayı bilinmektedir (10).

Galenus (M.S.160-200) guddeyi; Vaselus (1545) bunu tiroit olarak adlandırmıştır. Tiroit bezi İtalya'da Rönesans döneminde de tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larenksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroit bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış; fakat onun çalışmaları onsekizinci yüzyıla kadar yayınlanmadığı için, yazılı kayıtlarda tiroit adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (10, 11).

Tiroidin fonksiyonu içinse larinksi kayganlaştırması, kadınların boyunlarını güzelleştirmesi, beynin şişmesini önlemek için kan deposu olması gibi varsayımlarda bulunulmuştur.

Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tanımı ise; ilk kez Parry (1786), Greaves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmış; bir süre sonra, Curling (1850) ve Gull (1875) hipotiroidi tablosunu tarif etmişlerdir (10, 12).

Guatr tedavisinde, başta yosun gibi deniz ürünleri olmak üzere çok sayıda değişik maddeler kullanılmıştır. Çok yüksek ölüm oranı nedeniyle tiroit cerrahisi önceleri tehlikeli bulunmuştur.

İlk cerrahi girişimi 1170 yılında Roger Frugardi tanımlamıştır. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen guatrların içinden birbirine dik iki seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde iki defa sıkıştırılmış, daha sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır. (10, 12) Tiroit cerrahisi ondokuzuncu yüzyılın ortalarında anestezi, antiseptik ve hemostaz konularında gelişmeler sağlanana kadar %40 gibi bir ölüm oranı ile çok tehlikeli olmaya devam etmiştir.(10)

Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829-1894) başarı oranı yüksek binlerce tiroidektomi operasyonu yapmışlardır. Hastaların tiroidektomi operasyonundan sonra uzun süre yaşamaları, daha önce fark edilemeyen

bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır. Total tiroidektomi yapılan hastalarda miksödem ve çocuklarda kretenizm bulguları ortaya çıkmıştır. Kocher bu durumu 'cachexia strumipriva' olarak adlandırmış ve yanlış olarak trakeaya yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. Felix Semon, miksödemin tiroit fonksiyon eksikliğine bağlı olabileceğinden şüphelenmiş ve bu düşüncüyü Victor Horsley, total tiroidektomili maymunlar üzerinde yaptığı çalışmasıyla kanıtlamıştır (10).

George Murrey, 1891'de bir koyun tiroidinden hazırladığı karışımı deri altına enjekte ederek miksödemi ilk defa tedavi etmiştir. Bir yıl sonra Edward Fox, haftada bir kez yarım koyun tiroidinin ağız yoluyla alınmasının aynı etkiyi sağladığını bulmuştur. (13).

Kocher, 1909 yılında tiroit bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp ödülünü almaya hak kazanmıştır (13).

İlk kez Kendall, 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş; Harrington, 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin'i tanımlamıştır (10,11).

2.2. Embriyoloji

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroit bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen caecum adını alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroit haline gelir ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (14).

Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroit aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial

cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (14, 15, 16).

Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner. (14, 15, 16)

Tiroit kaudale doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroit son şeklini alır. Tiroit gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sırada ortaya çıkar (14, 15, 16, 17, 18) Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroitte foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroit iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onuncu haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroit stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroitteki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroit eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir.

TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (14, 16, 17).

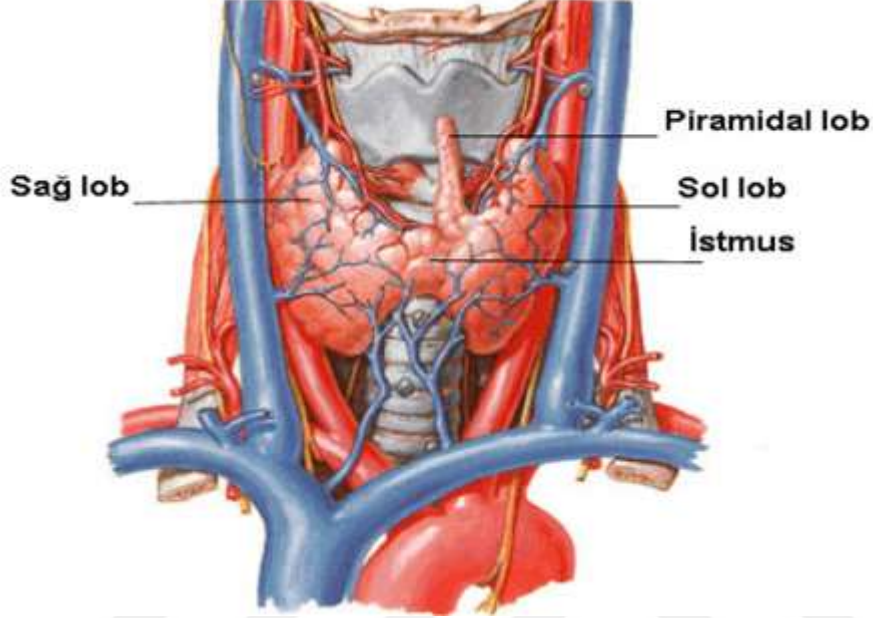
2.3. Anatomi

2.3.1. Normal Anatomi

Normal erişkin tiroit bezi, açık kahverengi, sert, 15-20 gram ağırlığındadır. Genellikle orta hattın biraz solunda ve tiroit kıkırdağına kadar uzanır. Ortada isthmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. Üstte tiroit kıkırdağına kadar uzanırlar. İnsanların %80'inde bu yapılar ilave olarak; isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (19).

Her bir lob trakea lateralinde yer alır; anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid), superiorunda tiroit kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası bulunur. Arka medialde, ösefagus ve trakea tarafından

sınırlanmıştır. Tiroit, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior suspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır ve rekurren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır (19, 20, 21).



Şekil 1. Tiroit bezinin anatomisi

Tubercle of Zuckerkandl, tiroit bezinin lateral lobunun posterior uzantısı olup, Berry ligamanına komşudur. Tiroidektomi vakalarının %14-55'inde görülmüştür. Cerrahideki önemi; rekurren laringeal sinirin 'tubercle of Zuckerkandl' posteromedialinden seyretmesidir. Ayrıca; total tiroidektomi yapılan vakalarda her iki lobun posteriorunda aranması gerektiği hatırlanmalıdır (22).

Tiroit bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroit larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında; larinkle birlikte yukarı hareket eder. Tiroidin gerçek kapsulu; tiroide yapışık ve doku içinde de yalancı lobüller oluşturan septaları olan, ince fibroz bir tabakadır (10, 20, 21).

Mikroskopik olarak tiroit; 20-40 folikulden oluşan lobullere bölünmüştür. Erişkin erkekte, tiroit bezinde yaklaşık olarak 3x10⁶ folikül vardır. Foliküller, sferik şekillidir ve ortalama 30µm çapındadır. Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, pituiter

bir hormon olan TSH etkisi altında salgılama yaparlar. Tiroidin, ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafolikuler hücrelerdir. Bu hücreler; kalsitonin içerirler ve salgırlar. Ayrı ayrı hücreler olup interfolikuler stromada, küçük gruplar halinde foliküler hücreler arasında bulunurlar.

Nöroektodermal hücre kökenli olup tiroit loblarının üst pollerinde yerleşmişlerdir. Ultimobrankial gövdeden orijin alır ve Pearse tarafından tarif edilen amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon (APUD) serisinin bir parçasıdır (16).

2.3.2. Tiroidin Damarları ve Lenfatik Sistemi

Tiroidin, dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç santimetre aşağı doğru inerek tiroit üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve superior tiroit arter adını alır. Subklavyan arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroit arter ise; beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan arteria tiroidea ima bulunur (10, 19).

Süperior Tiroit Arter (STA) : Süperior tiroit arteri, eksternal karotid arterin ilk dalıdır ve tiroit kartilajının hemen üzerinden çıkar. Her bir tiroit lobunun üst kutbuna doğru, inferior faringeal konstrüktör kasın medialinde bulunarak, inferiora doğru inerken, süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk içerisindedir. Bu sinir, krikotiroit kasın motor siniridir. Vokal kordun gerginliğini, böylece yüksek tiz seslerin oluşmasını sağlar. Süperior laryngeal sinir, genellikle üst polun yaklaşık 1 cm üstünde, süperior tiroit arterinden iç tarafa doğru dönüş yapar. Ancak arterin dallarına sarılabilir. STA'nın klempenmesi sırasında bu sinir travmaya maruz kalabilir (10, 19, 23).

Üst polde süperior tiroit arter anterior ve posterior dallarına ayrılır. Ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal diğer taraftaki karşılığı ile posterior dal ise inferior tiroit arterin dalları ile anastomoz yapar. Posterior daldan çıkan küçük bir paratiroit arter, üst paratiroit bezlere gider (10, 19, 23).

İnferior Tiroit Arter (İTA): İnfierior tiroideal arter, genellikle trunkus tiroservikalis'ten, nadiren subklavyan arterden köken alır. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyrederek. Krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotis arterini arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. İnfierior, posterior ve internal olmak üzere üç dala ayrılarak; orta kısımdan tiroit loblarına girerler. İnfierior tiroideal arter ve dalları, tiroit bezi lateral lobunun posterolateralinde olmak üzere, nonrekurren laringeal sinirin bulunduğu durumlar haricinde; rekürren laringeal sinir (RLS) ile hemen her zaman çaprazlaşma yapar. Rekurren laringeal sinir, inferior tiroit arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir (19, 20). İnfierior tiroit arter, sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebilir.(16, 17).

Nadiren çift inferior tiroit arter görülebilir. (19, 20, 24).

Tiroidea İma Arteri: İnsanların % 1.5-12.2' sinde bulunur. Bu arter daha sıklıkla; sağ tarafta ve trakeanın önündedir. Brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi, arkus aorta ve sol ortak karotis arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyrederek istmusu besler (10, 19, 23).

Tiroit bezinin venöz dolaşımı: Tiroit kapsulunun altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü; her iki yanda, üstte süperior tiroit venleri ve bez lateralinde median tiroit venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. İnfierior tiroit venleri ise; lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür (10, 19, 23).

Tiroit bezinin lenfatik drenajı: İntraglandüler lenfatik kapillerler, önce subkapsuler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra istmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsuler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler, tiroidi terk ettikten sonra; direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (jukstavisseral; santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (19, 23, 25).

Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı; prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine olabilir. Bu nedenle; üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatığı, prelaringeal lenf düğümlerine; istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatığı,

pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur (19,25).

Sonuc olarak; üst kutup haric tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur.

Lateral boyun lenf zinciri tiroit lenfatığının drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstruksiyon olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sistemine yayılma olabilir. Üst kutup, primer olarak internal juguler lenf nodlarına drene olur.

Üst pol ve medial istmus, internal juguler lenf nodlarının süperior grubuna drene olur. Lobun alt kısımları pretrakeal ve paratrakeal nodlara drene olur (19, 23).

2.3.3. Laringeal sinirler

Tiroit bezi ile rekürren laringeal sinir arasında yakın ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak; superior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroit cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonasyonda zorluk çıkar (10,19, 23).

Rekürren laringeal sinir, vagustan orijinini alır. Sağ rekürren sinir, vagusun subklavyan arterin ilk kısmını çaprazladığı yerden çıkar. Sinir subklavyan arterin altından dolanır ve krikotiroid kasa posteriordan ve larinkse krikoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir, vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosusun arkasından dolanır, medialde trakeoozefageal aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer (10, 19, 22, 25).

Tablo 1: İnfirior tiroit arter ile rekürren laringeal sinir arasındaki ilişkiler

Trakeoözefageal aralıkta	Sağ	%64	İnfirior tiroit arter dalları arasında	Sağ	%7
	Sol	%77		Sol	%6
Trakeanın lateralinde	Sağ	%28	Arterin arkasında	Sağ	%53
	Sol	%17		Sol	%69
Trakeanın Önünde	Sol	%8	Arterin önünde	Sağ	%37
	Sağ	%6		Sol	%24

Rekürren sinir, her zaman rekürren değildir. İnsanların %1'inde sinirlerden bir tanesi nonrekürren olabilir. Bu özellikle; sağ subklavyan arter anomalisi ile birlikte görülür. Nadiren de; sol tarafta dekstrocardi veya situs inversus ile beraber görülür. Bu durumlarda; sinir vagustan direkt olarak larinkse girer, sıklıkla superior tiroit damarlara yakın seyrederek ve bu damarların bağlanması sırasında risk altında olabilirler (10,19, 22, 25).

Süperior laringeal sinir, kafa tabanına yakın bir yerde vagustan ayrılır. Karotis damarlarının medialinde aşağı iner. Hyoid kemik hizasında 2 dala ayrılır. Bir tanesi duyuşalolan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroit kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas, vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. Çoğu vakada (%21); üst pol damarlarına yakın komşulukta seyrederek ve operasyon sırasında ortaya çıkartılamazsa önemli derecede yaralanma riski vardır. Yaralanmayı önlemek için; üst pol damarları tek tek tiroit bezi üzerinde bağlanmalı ve krikotiroit kasın lateraline doğru disseke edilmelidir (10,19, 26).

2.3.4. Tiroidin innervasyonu

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler, vagus kaynaklı olup kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (14).

2.4. Fizyoloji

2.4.1. Tiroit Bezi Üzerine Etkili Hormonlar

2.4.1.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

TRH, hipotalamusun paraventriculer nükleuslarında bulunan parvoselluler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (10, 27).

TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29000 d molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir (27).

TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak; TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır.

TRH'nin yarı ömrü çok kısadır. Bu süre, hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarındadır (27).

2.4.1.2. Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000-30000 d arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan α ve 118 aminoasitten oluşan β olmak üzere; iki polipeptit zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (27, 28)

TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroit hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (27).

TSH'nin salınması belirli bir ritm içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir (27).

TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroitlerin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroitlerde tiroit peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar; TSH'nin tiroit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (27, 28, 29).

2.4.2. Tiroit Hormonlarının Yapımı

2.4.2.1. İyot

İyot siyah, solit ve aktif bir element olup Gay Lussac tarafından 1812 yılında tanımlanmıştır. "İoeides" Yunanca'da "mor renkli" anlamına gelir. Yer kabuğunda oldukça nadir bulunan bir elementtir. Kaya, toprak, mineral, deniz suyu ve yeraltı su kaynaklarında bulunmaktadır. En fazla koyu renkli yosunlarda bulunur. İyodun suda erirliği en azdır, organik eriticilerde çözülür. Atom ağırlığı 126.9 olan iyot, elementler Tablosunun VII. grubundadır. 117'den 138'e kadar izotopu vardır. Stabil izotopu I127'dir. En önemli inorganik iyot, hidrojen iyodur olup renksizdir (30).

2.4.2.1.1. İyot Kaynakları

İyot, başlıca toprakta olmak üzere su ve havada bulunan bir eser elementtir. Toprakta yağmurla ırmaklara ve denizlere taşınır. Toprakta bölgelere göre değişmek üzere 50–500 µg/kg civarında bulunur. Et, süt, yumurta ve tahıllardaki iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir. Deniz ürünlerinde ise 800 µg/kg iyot bulunur. (30, 31)

2.4.2.1.2. İyot Metabolizması

Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir. Emilim, mide ve bağırsaklarda olur ve bir saatte tamamlanır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1–0.5 µg/dl arasındadır (30). Fakat dolaşımında uzun zaman kalmazlar. Çünkü böbreklerin iyodür iyonları için plazma klerensi çok yüksektir (dakikada 35 mg). İlk birkaç gün içinde sindirilen iyodürün, beşte dördü normal olarak idrarla atılır, kalan beşte biri ise secici olarak tiroit bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroit hormonlarının sentezi için kullanılır (28, 29).

Vücutta endokrin bezler içinde, hormon sentezi için iyoda gereksinimi olan tek endokrin bez tiroittir. Tiroit hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroit bezi hücreleri ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroit hücrelerinin bazal membranı, iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir. Normal bezde iyot pompası, iyodu kan düzeyinin otuz katı konsantrasyona eder. Bununla beraber tiroit bezinin maksimal aktivite durumlarında konsantrasyon düzeyi bu değerlerin birkaç katına çıkabilir (28).

Ayrıca uterus, meme bezleri, ince bağırsaklar ve plasenta da iyodu konsantrasyona edebilir. Belirgin iyot eksikliği içeren diyetle beslenen ratlarda, tiroidin iyot konsantrasyonu ve tiroglobulin iyodinasyonu azalır, ancak tiroitte monoiyodotironin (MİT)/diiodotironin (DİT) ve T3/T4 oranı artar. Serum T4 düzeyi düşerken, TSH artar (14). Akut olarak yüksek doz iyodür verilen ratlarda, serum iyodür düzeyi 20-30 µg/dl üzerine çıktığında, tiroidin iyodür alması ve organifiye etmesi artar ancak; çok kısa bir süre sonra organifikasyonda inhibisyon olur. Buna Wolf-Chaikoff etkisi denir. Bu deneklere, sürekli yüksek doz iyodür verilirse inhibitor etki ortadan kalkar ve iyodun organifikasyonu artar. Buna Wolf-Chaikoff etkiden kaçış denir (14).

2.4.2.1.3. İyodun Organifikasyonu

Apikal membrana gelen iyodür, okside edilerek organik iyot (iyodin) tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanır ve MİT-DİT ortaya çıkar. Bu aşamaların olabilmesi için, tiroit peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gereksinim vardır (27, 28, 14).

2.4.2.2. Tiroglobulin (Tg)

Tg, tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup; tiroit hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Tiroglobulin, intrauterin hayatta ilk kez 7. haftada saptanır, ancak olgun yapısına 28. haftadan sonra kavuşur (27, 29, 14).

TSH, Tg geninde transkripsiyonu başlatan en önemli hormondur. TSH etkisiyle retikuler endoplazmik retikulum'da (RER) yapımı başlayan Tg; daha sonra golgi cisimlerine geçerek glikolize olur. Glikolizasyonu tamamlanan Tg'de 134 adet tirozil grubu vardır. Normal şartlar altında bunların 18 tanesi iyodinize olur. Bunlardan bazıları, secici olarak iyodinize edilir ve iyodotirozinler (MİT-DİT) ortaya çıkar. Olgun tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümene salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak 100 mg/gün, yarı ömrü 30 saattir (27, 14).

Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T₃ ve T₄ ayrılır ve Tg'nin %90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır. Geriye kalan Tg molekülleri, lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma geçer. Dolaşıma geçen Tg moleküllerinin, nasıl parçalandığı tam olarak bilinmemesine karşılık hepatositlerde metabolize oldukları düşünülmektedir.

2.4.2.3. Tiroit peroksidaz (TPO)

TPO, hemoglobulin yapısında bir enzim olup, foliküler lümenin apikal membranına yerleşmiştir. TPO'nun tam yapısı, ancak domuz hücrelerinde gösterilmiştir. 9000 d ağırlığında olan bu molekül 926 aminoasit içerir. Hidrojen

peroksit (H₂O₂) ile birlikte inorganik iyodürün, organik iyodin haline gelmesi ve tiroglobuline bağlanmasında önemli rol oynar (28, 14).

2.4.2.4. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Bazı araştırmacılara göre; H₂O₂, apikal membranın sitozol kısmında, diğerlerine göre; kolloid lümen tarafında yapılmaktadır. Her iki görüşte de gerekli sistemler; nikotinamidadenin-dinukleotid fosfat (NADPH), NADPH oksidaz ve kalsiyumdur. TPO'nun katalize edeceği reaksiyonlar için H₂O₂'ye gereksinim vardır (28, 14).

2.4.2.5. İyodinizasyon Mekanizmaları

Apikal membrana gelen inorganik iyodürün, tiroglobulindeki tirozil gruplarını iyodinize edebilmesi için; organik iyodine dönmesi gerekir. İyodürün, iyodin haline gelmesi ve tirozil gruplarına bağlanması daha önce de belirtildiği gibi TPO enzimi tarafından sağlanır (14, 32).

TPO nun katalize ettiği iyodinizasyon için üç ayrı mekanizma öne sürülmüştür:

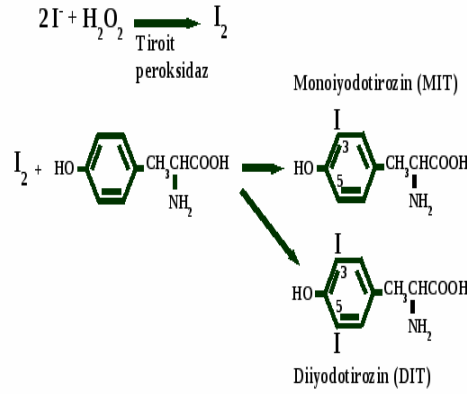
- 1* Serbest radikal mekanizması
- 2*TPO-I⁻ mekanizması
- 3* Hipoiyodat mekanizması

Hangi mekanizma ile olursa olsun, önce TPO ile H₂O₂'nin reaksiyonu sonucunda TPO oksidasyona uğrayarak 'compound' 1 haline gelmektedir. Daha sonra 'compound 1', tirozil ve iyodürü oksidasyona uğratarak, iyodinin tirozil gruplarına transferini gerçekleştirmektedir.

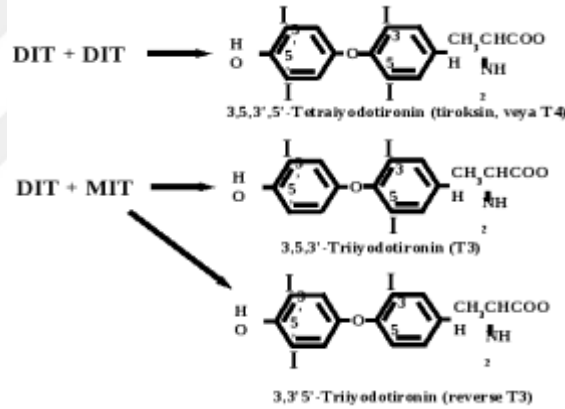
Tg'nin amino terminalinde bulunan tirozin molekülündeki, 3 no'lu karbon atomuna iyodürün girmesiyle MIT, MIT'deki 5 nolu karbon atomuna iyodürün girmesiyle DİT oluşur (14, 32).

TPO, iyodinizasyonda olduğu gibi; H₂O₂ ile reaksiyona girerek iki elektron verip, 'compound 1' haline gelir. 'Compound 1' tiroglobulinde bulunan hormogenik iki DİT molekülünden birer elektron alarak; onları Tg-DİT radikali haline getirirken, fenol halkalarından birer hidrojen ayırır. Böylece iki DİT molekülü, birbiri ile

reaksiyona girebilecek hale gelir. Bundan sonraki olaylar nonenzimatik olarak meydana gelir. İki DİT molekülünün birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT molekülünün birleşmesi ile T3 hormonu ortaya çıkar (14).



Şekil 3. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu



Şekil 4. Tiroit hormonlarının biyokimyasal yapıları

2.4.3. Tiroit Hormonlarının Yapısı

2.4.3.1. Tiroksin (3',5'-3,5 tetraiyodotironin; T4)

İki DİT molekülünün birleşmesi ile oluşur. Tiroglobulindeki iyodinin %30-40'ı T4 üzerinde olup; serumda proteinlere bağlı iyodinin %90'ı T4'e aittir. T4'un çok az bir kısmı (%0.03) serumda serbest halde bulunur. T4 hormonunun tamamı tiroidde üretilir. Normalde, ö tiroit insanlarda salınım hızı ortalama 90-100 µg/gün'dur. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml, yarı ömrü 7 gündür. (14).

2.4.3.2. Triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin; T3)

Dolaşımdaki T3'un %20'si tiroidden salınırken; %80'i periferik dokularda 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur. Normalde, ötiroit bir insanda T3 hormonunun tiroidden salınım hızı ortalama 30 µg/gün'dur. Serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, yarı ömrü 1 gündür. %0,3'u serbest halde bulunur (14).

2.4.4. Tiroit Hormonlarının Salınması

Tiroit hormonlarının salınmaları TSH'nin kontrolü altındadır. Kolloidde depolanmış olan Tg-hormon kompleksi apikal membrandan hücre içine alınır. Bu olaya; endositoz veya mikropinositoz denir. Lizozomlardaki peptidazlar, tiroglobulin-hormon kompleksindeki disülfid bağlarını açarak T3 ve T4'u Tg'den ayırır. Tg'lerin büyük kısmı, lizozomlarda parçalanarak peptidlere ve aminoasitlere ayrılır ve tiroglobulin yapımı için substrat oluştururlar. Bir miktar tiroglobulin parçalanmadan dolaşıma geçebilir. T3 ve T4 serbest halde sitozoller içinde bazolateral membrana gelir ve TSH kontrolünde diffüzyonla kapillerlere geçer (28, 29, 14).

2.4.5. Tiroit Hormonlarının ve Metabolitlerinin Taşınması

Tiroit hormon ve metabolitleri, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün %0.03'u, T3'un %0.3'u, dokuların hormon gereksinimini karşılamak ya da metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur. Hormon taşıyan serum proteinleri; tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayan prealbumin (TTR veya TBPA), albumin ve lipoproteinlerdir. TTR'nin yapım hızı ve serum konsantrasyonu; TBG'den fazla, albüminden azdır. Hormonların TTR'ye afinitesi ise TBG'den az, albüminden fazladır (14, 33).

Yapılan çalışmalarda; tiroit hormonu taşıyan proteinlerin serum miktarlarının azalması veya artmasının, tiroit hormonlarını ya da tiroit hormonlarının etkilerini değiştirmedığı gözlenmiştir.

TBG, hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kd ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1.5 µg/dl olup; yarı ömrü 5 gündür. T4'un TBG'ye bağlanma eğilimi

T3'e göre on kat fazladır. T4'un %70'i, TBG tarafından taşınır. TBG'nin dolaşımdaki konsantrasyonu, TTR'ye göre 20 kat az olmasına karşın; T4'e bağlanma yatkınlığı TTR'ye göre 100 kat fazladır (14, 33).

TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T4 düzeyini etkiler. Bunlar içinde en önemlisi; östrojen düzeyidir. Gebelik sırasında veya oral kontraseptif alımında serum östrojen düzeyinin artmasına bağlı olarak TBG'nin serum düzeyi artar. TBG'nin serum düzeyinin azalmasının en önemli nedeni; tiroit dışı kronik hastalıklar ve glukokortikoid kullanımınıdır (33).

TTR, büyük bölümü karaciğerde yapılan ancak; pankreas adacık hücrelerinde ve beyin koroid pleksusunda yapıldığı gösterilmiş, 55 kd ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü 1-2 gündür.

Oligosakkarit içermeyen molekülün polipeptit zincirinde, başta triptofan olmak üzere çok sayıda aromatik halkalı aminoasit vardır. Yarı ömrünün kısalığı ve triptofan içeriğinin fazla olması nedeniyle; triptofandan yoksun diyetle beslenenlerde serum düzeyi kısa sürede düşer. Dolayısıyla TTR ölçümü; protein kalori malnutrisyonunda gösterge olarak kullanılır (33).

T4'un TTR'ye bağlanma eğilimi TBG'den az, albuminden fazladır. Ortalama olarak T4'un %10'u TTR ile taşınır. T3'un TTR'ye bağlanma eğilimi T4'den 10 kat daha azdır ve T3'un TTR'ye bağlandığı tam olarak gösterilememiştir.

Diğer proteinler gibi karaciğerde yapılan albumin 66.5 Kd molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albumine bağlanma eğilimi; TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albumin düzeyi çok yüksek olduğundan; T4'un %15-20'si, T3'un %10'u albuminle taşınır. Tiroit hormonlarının, lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar, en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanarak taşınır. T4'un %6'sı ve T3'un %3'u yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile taşınır (14, 33).

Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi; tiroit hormonlarının istenilen bölgelere gitmesini ve tiroit dışında depolanmalarını sağlamaktır. Böylece;

- Dokuların ihtiyacı kadar hormon serbest hale geçirilir,
- Dokular yüksek düzey serbest hormon aktivitesinden korunur,
- Hormonların yıkım bölgesine daha az gitmesi sağlanır,
- Her biri enerji gerektiren hormon yapım ve yıkımı en uygun düzeyde tutulur,
- Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde iyot miktarı korunmaya çalışılır.

2.4.6. Tiroit Hormonlarını Metabolizması

T4→T3 dönüşümü dahil, iyodotironinlerin deiyodinazasyonuna kadar olan metabolizmasında; yani deiyodine olmasında, asıl rolü deiyodinaz sistemi üstlenir. Üç ayrı izotip deiyodinaz enzimi vardır.

İki tip deiyodinasyon reaksiyonu vardır. Birincisi; 5'-deiyodinasyon olup, fenolik halkadan 5' yada 3' pozisyonundaki iyot atomunun ayrılmasıdır. T3 hormonu T4'un 5' deiyodinasyonu sonucu ortaya çıktığından ilk defa 5' pozisyonunun deiyodine olduğu kabul edilir. Bu reaksiyon 5'-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. İki çeşit 5'-deiyodinaz enzim izotipi vardır. Deiyodinasyon reaksiyonunun ikincisi 5-deiyodinasyon'dur. Burada, tirozin halkasından 5 yada 3 pozisyonundaki iyot atomunun ayrılması söz konusudur. Bu reaksiyon, 5-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir (28, 14, 32).

Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrar ve safrayla atılabilmeleri için glukronik asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur, ancak tiroksinin %50'si geri emilir.

2.4.7. Tiroit Hormonlarının Periferik Etkileri

Hedef hücreye gelen tiroit hormonları, genellikle pasif diffüzyonla membrandan geçer.

Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla; aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir (10, 14).

Sitoplazmaya girdikten sonra nükleuslardaki tiroit hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler.

TR reseptörleri, steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden, bunlara steroid-tiroit hormon reseptör süper ailesi adı verilir. Bu ailedeki reseptörler;

- Tiroit hormon reseptörleri (TR)
- Vitamin D reseptörleri (VDR)
- Retinoik asit reseptörleri (RAR)

- Östrojen reseptörleri (ER)
- Progesteron reseptörleri (PR)
- Glikokortikoid reseptörleri (GR)
- Mineralokortikoid reseptörleri (MR)
- Androjen reseptörleri (AR)

Tiroit hormonları, TR reseptörüne bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman RER ve golgide çeşitli işlemlerden geçerek (glikolizasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (10, 28, 14).

2.4.7.1. Bazal metabolik hız (BMR)

BMR, oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı, ATP şeklinde mitokondrilerde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belirli sayıda ATP yapılır. Tiroit hormon fazlalığında; ATP şeklinde depo edilemeyen enerji, ısı şeklinde açığa çıkar. Ayrıca üretilen ATP'lerin %25-40 'ını kullanan membran Na-K pompası da aktif hale gelir (14).

Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması ile BMR'de artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma meydana gelir. Deneysel tirotoksikozda, bu etkiler dalak, testis ve beyin hariç tüm dokularda gösterilmiştir.

2.4.7.2. Karbonhidrat metabolizması

T3, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini arttırarak, karaciğerde glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur. Diğer yandan; glikozun absorpsiyonu, kullanılması ve yapımı artar. Bilindiği gibi hipertiroidizm, latent diyabeti ortaya çıkarabildiği gibi, hipertiroidizmi olan diyabetlilerde insülin gereksinimi artabilmektedir (28, 14).

2.4.7.3. Yağ metabolizması

Tiroit hormonları, lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Hipertiroidizmde; vücut lipid depoları azalır ve serum lipidlerinde anlamlı düşüşler görülür. Özellikle; plazma fosfolipidleri ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) azalır. Kolesterol yapımı artmasına karşın, kullanımı ve safra ile atılımı arttığından serum değerleri düşük bulunur. Tiroit hormonları, yağ dokularında katekolamine bağlı lipolizi artırır. Tiroit hormonlarının neden olduğu lipoliz sonucu, serum serbest yağ asitlerinde artma olur (28, 14).

2.4.7.4. Protein metabolizması

Tiroit hormonları; protein yapım, aktivasyonu ve yıkımında rol oynarlar. Hipertiroidili insanlarda; yıkım yapımdan fazla olduğu için negatif azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp ortaya çıkar. Albuminlerin yapım ve yıkımı tiroit hormonları tarafından artırılmaktadır. Tirotoksikozda yıkım daha çok arttığından; hafif hipoalbuminemi gelişir (28, 14).

2.4.7.5. Kalsiyum ve fosfor metabolizması

Tiroit hormonları, kalsiyumun intestinal emilimini azaltırken, idrar ve fecesle atılımını hızlandırır. Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi artırırken, bir yandan kemik rezorbsiyonunda artışa neden olur. Ancak; rezorbsiyon hızı osteoblastik aktiviteden daha fazladır. Bu nedenle; uzun süre tiroit hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda, kemikte demineralizasyon gelişir (28, 14).

2.4.8. Tiroid Hormonlarının Düzenlenmesi

Tiroit hormonlarının yapımı ve salınması esas olarak hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenini ve periferik dokulardaki tiroit hormon miktarı ile belirlenir. Amaç; bireyleri ötiroid halde tutabilmektir. Diğer yandan; otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik

değişkenler, antitiroit ajanlar ve tiroit dışı hastalıklar da hormon salınımında rol oynarlar (14, 34).

2.4.8.1. Hipotalamus – Hipofiz – Tiroit Ekseni

Hipotalamusun paraventriculer hücrelerinde yapılan TRH, portal dolaşım aracılığıyla anterior hipofize ulaşarak; tirotroplarda TSH'nin yapım ve glikolizasyonunu sağlar. TSH'nin, TRH üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. Yani; TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir.

Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve T3'un inhibitör etkisi belirler. Hipofizde TSH'yi baskılayan T3'un yarısı, hipofizdeki T4®T3 dönüşümünden, diğer yarısı ise, dolaşımdan gelir (29, 14, 34).

Tirotroplarda T3 düzeyi artış; TSH mRNA transkripsiyonunu birkaç yolla inhibe eder. T3, TRH'yi etkileyerek TSH üzerine inhibitör etki gösterir. T3, tirotrop membranında bulunan TRH reseptör sayısını da düzenlemektedir. T3 düzeyindeki artış; TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan yanıtını zayıflatır. Ayrıca TRH salınması da; tiroit hormonlarının negatif feed-back kontrolü altındadır. T3'un TRH üzerindeki diğer inhibitör etkisi; TRH'nin parçalanmasını sağlayan ve tirotrop membranı üzerinde bulunan Piroglutaminopeptidaz enzimini aktive ederek ortaya çıkar (29, 14, 34).

2.4.8.2. Diğer değişkenler

Katekolaminler

Tiroit üzerinde hem inhibitör hem de uyarıcı etkiye sahiptirler. Bu etkilerin, tiroit kan akımındaki değişikliklere bağlı olduğu gibi; foliküller arasında sempatik sinir uçlarındaki etkileşimlerle olduğu da gösterilmiştir. Katekolaminler, TSH salınmasını da indükleyebilmektedir. Ayrıca katekolaminlerin; tiroit kan akımı üzerinde yaptığı değişiklikler sonucu, TSH'nin tiroitteki dağılımının ve tiroit hormonlarının tiroitten salınmasının da değişebildiği saptanmıştır (29, 14, 34).

Tiroit dışı hastalıklar

Katekolaminler ve TSH, beraber kullanıldığında tiroit hormon salınması üzerinde additif etki gösterebilecekleri gibi, tiroidin o andaki aktivitesine ve hormonların veriliş sırasına göre antagonistik etki de gösterebilirler. Yapılan çalışmaların sonucuna göre; katekolaminler, tiroit hormon salınmasını daha ziyade foliküler hücreler üzerindeki etkileriyle arttırmaktadır. Yine katekolaminlerin; foliküler hücreleri uyararak iyodun hücreye girmesini ve T3-T4 yapımını da arttırdığı saptanmıştır (29, 14).

Sempatik etki yanında, parasempatik etkinin de; tiroit aktivitesinde rol oynadığı bilinmektedir. Kolinerjik etkinin, foliküler hücrelerdeki muskarinik reseptörler aracılığı ile oluştuğu gösterilmiştir. Bu etkiler, sempatik etkinin aksine tiroit hormon salınmasını azaltıcı niteliktedir (29, 14).

Nöropeptidler

Tiroitteki sinir uçlarında bulunan buradan eksojen olarak salınan vazoaktif intestinal peptid (VIP), tiroit hormon salınmasını adenilat siklaz sistemi üzerinden aktifleştirir. VIP'nin etkisi; kolinerjik ajanlarla inhibe edilebilir. VIP, tiroit kan akımını ve iyot tutulumunu da artırır (14, 34).

Tiroit dışı hastalıklar

Belirgin tiroit patolojisi olmadan, tiroit dışı hastalıkların bir kısmında serum tiroit hormon düzeylerinde değişiklikler meydana gelebilir. Enfeksiyöz hastalık, sepsis, major cerrahi, travma, kronik hastalıklar endokrin sistemde bir çok bozukluk ortaya çıkarabilmektedir (14). Bahsedilen hastalıkların çoğu; düşük T3 veya düşük T3-T4 düzeylerine neden olabilir. Serum TSH düzeyleri, genellikle normal olduğu için bu duruma ötiroid hasta sendromu adı verilir. Bu kişilerde; tiroit dışı T3 yapımının azalmasına bağlı serum T3 düşükken, T4 ve TSH normaldir (10, 29, 14, 34).

Düşük serum T3'u, yüksek reverse T3 (rT3) ile birlikte olmasına karşın; rT3'un yapımı normaldir. Yani rT3 yüksekliği; T4®rT3 dönüşümünden ziyade, rT3'un metabolize olamamasından kaynaklanır.

Yaş, cinsiyet, çevre ısısı, glikokortikoidler, obezite, uyku, mevsim değişiklikleri de tiroit hormonlarının düzeylerini etkileyebilir (14, 34).

2.5. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Neoplazileri

2.5.1. Nodüler Guatr

Tiroidin büyümesine guatr denir. Bezin büyüklüğü, objektif bir şekilde ultrasonografi ile belirlenebilir. Büyümesi durumunda kolayca palpe edilen ve çoğu zaman gözle görülen bu bezin büyüklüğü; Dünya Sağlık Örgütü'nün derecelendirmesine göre subjektif olarak saptanır (10, 35, 36).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Guatr Derecelendirmesi

EVRE	
0	Palpasyon ve gözlemlenilen guatr yok
1	Palpasyonla fark edilebilen guatr
1A	Guatr yalnız palpasyonla fark edilebiliyor
1B	Guatr palpasyonla var, boyun ekstansiyonda gözle de görülebiliyor
2	Boyun normal pozisyonda iken görülebiliyor
3	Uzaktan görülen belirgin guatr

Guatrlar endemik ya da nonendemik olarak sınıflandırılırlar. İyot eksikliği olan bölgelerde, nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa; bu guatrlar endemik guatr olarak adlandırılır. İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid hormon sentezi azalır ve guatr gelişir; bu guatrlar da nonendemik guatr olarak adlandırılır (10, 35, 36).

Multinodüler guatr (MNG) ise; tiroidin nodüllerle büyümesine verilen bir isimdir. 1955'de Mortensen, 1000 vakalık otopsi serisini raporlamış ve vakaların %50'sinde tiroid nodüllerine rastlamıştır. Bu nodüllerin, % 22 20'si açıkça palpe edilen, %30'u ise histolojik olarak ortaya konmuş nodüllerdir. Tiroid nodülleri; toksik ya da nontoksik, diffüz ya da nodüler ve soliter ya da multipl şeklinde sınıflandırılabilir (37).

Diffüz ve nodüler guatr patogenezinde; yeni folikül oluşumu için foliküler epitel hücrelerinin proliferasyonu esastır. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde; tiroid uyarıcı hormonun (TSH) etkisi ve tiroidi büyüten immunglobülinler üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda; nodüler guatrlarda, epidermal büyüme

faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve transforming büyüme faktörü β 'nin arttığı gösterilmiştir (38).

Soliter nodüler guatlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1,5 cm'nin altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa; medikal tedavi ile izlem yapılabilir. Diffüz ve ötiroid guatlarda, supresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte; özellikle soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır (39).

Supresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Tedavi altında iken büyüyen nodülde; tek tedavi cerrahidir (10, 40). Multinodüler guatlarda, kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Baş ve boyna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda, kanser riski %40'tır. Ayrıca bu hastaların yarısında kanser, dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir. Bu hastalarda da cerrahi tedavi endikedir. Küçük asemptomatik MNG'de, ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından takip edilirler (36).

Toksik Nodüler Guatr

Toksik nodüler guatr; bir veya daha fazla tiroid nodülünün TSH'den bağımsız olarak fazla miktarda iyot tutması, tiroid hormonu sentezlemesi ve salgılamasıdır. Toksik nodüler guatr olguları daha çok endemik guatr bölgelerinde görülür. Çoğu sıcak veya otonom nodülün TSH reseptörü mutasyonları vardır (10, 35, 36, 37).

Toksik nodüler guatrda; hipertiroidizm genellikle Graves'ten daha hafiftir ve oftalmopati, pretibial miksödem, vitiligo veya tiroid arkropatisi gibi tiroid dışı bulgular yoktur. İyodidlerin (örn; intravenöz kontrast madde) verilmesiyle iyoda bağlı hipertiroidizm (Jod-Basedow fenomeni) ortaya çıkarılabilir (10, 35, 36, 37).

Antitiroid ilaçlar ve beta blokörler ile tedavi; semptomları ortadan kaldırır. Ancak Graves hastalığındaki kadar etkili değildir. İyot tutulumu az olduğundan; radyoaktif iyot tedavisi, Graves'teki kadar etkili değildir ve hastaların daha yüksek dozda iyot alması gerekir. Başarı oranı düşük olduğundan; iyot tedavisi, sadece cerrahi yapılamayacak hasta grubunda uygulanır. Tercih edilen tedavi şekli

tiroidektomidir. Soliter nodüllerde, nodülektomi veya lobektomi yapılabilir. Toksik multinodüler guatrda; çoğu hastada bir tarafa lobektomi karşı tarafa subtotal lobektomi önerilir. Bu yöntem nüks olan olgularda tekrar bilateral girişim yapılmasını engeller (10, 35, 41).

2.5.2. Nodüler Guatr Patogenezi ve Onkogenezi

Hangi moleküler mekanizmanın tiroid folikülleri içinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı ve bu sürecin normal tiroide karşın neden multinodüler guatrda meydana geldiği bilinmemektedir. Ancak otonom çoğalan folikül hücrelerinin bir varsayıma göre fetal tiroid dokusu kalıntıları olduğu ve bunların da TSH baskılanmasına rağmen fetal tiroidin proliferasyonunu uyardığı sanılmaktadır. Tiroid dışı faktörler ve guatrojenler, bu tip folikül hücrelerinin intrinsek ve anormal büyüme potansiyeline etki edebilir ve bu nedenle nodüler büyümeyi hızlandırır. En çok kabul edilen hipotez TSH'nın uzun süreli uyarısı ile tiroide büyümeye yol açmasıdır. Diğer taraftan guatr büyümesinde insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), epidermal büyüme faktörü ve immünoglobulinler de etkili olabilirler (42).

Kabul gören diğer bir hipotezde her bir tiroitin büyüme potansiyeli ve fonksiyonundaki heterojenitedir(43).

Multinodüler guatrın karakteristik bir özelliği de önemli bir büyüme, yapısal ve işlevsel olarak bölgesel heterojenite göstermesidir. MNG'deki heterojenitede çok sayıda faktör etkilidir. Normal folikül hücrelerinin esas heterojenitesi kendi soy hücrelerinin yüksek değişken özelliklerini belirleyebilir. Normal folikül epitel hücreleri büyüme potansiyelinde, peroksidaz içeriğinde ve tiroglobulin iyotlanma kapasitesinde önemli farklılıklar gösterirler. Artmış büyüme potansiyeli olan soy hücreleri hızlı bir şekilde ya otonom olarak veya TSH gibi dış uyarıya bağlı olarak bölünürler. Süratli bölünme ve büyüme hızı gösteren folikül epitel hücreleri klinik olarak tiroid nodüllerine yol açar. Otonom büyüme işlevi olan hücreler, çok sayıda olduklarında TSH yokluğunda bile bölünerek çoğalırlar. MNG'deki tiroid nodülleşmesini uyaran ikinci mekanizma ise tiroid içerisinde foliküler nekroz ve kanama sonucu fibröz doku oluşumudur. Son olarak; nodül oluşumu tek bir soy

hücresinde somatik mutasyonlar sonucu gelişebilir. Tiroid folikül hücresinde gelişebileceği bilinen somatik mutasyonları ras onkogeni, guaninnükleotid proteinleri ve TSH reseptör geni mutasyonları oluşturur. Nodül morfolojisi ve işlevi arasında herhangi bir bağlantı yoktur. Ayrıca nodül çapı ve depolanan tiroglobulin miktarı, serum tiroid hormon düzeyleri ve iyotun metabolizma için işlevsel kapasiteyle herhangi bir ilişki göstermez(42).

Folikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Büyüme uyarısı iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immünglobulinler ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden gelebilir. Büyüyen tiroid dokusuyla da multipl nodül gelişimi arasında hemen hemen değişmez bir ilişki vardır. Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Tiroid hücrelerinin büyümeleri birçok hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Bu faktörlerin hücredeki özgül reseptörlere bağlanmaları hücre içi sinyal aktarım sistemlerinin aktivasyonuna neden olur. Hücre içi sistemlerinden ilki adenilat siklaz (AS)-siklik adenozin monofosfat (cAMP)-protein kinaz A (PKA), diğerleri ise fosfolipaz C (PLC)-protein kinaz C (PKC) ve büyüme faktörü-tirozin kinaz (TK) sistemleridir (42, 44, 45).

Tiroid hücrelerinin büyüme ve fonksiyonlarını uyarıcı en önemli faktör TSH olup, TSH'nın hücre membranındaki TSH reseptörlerine bağlanması AS ve PLC sistemlerini aktive eder. TSH reseptörlerinde oluşacak nokta mutasyonlar reseptörlerin ligandan bağımsız olarak uyarılmasına yol açar. Buna bağlı olarak da familial hipertiroidizm ve hiperfonksiyone tiroid adenomları ortaya çıkabilir (46, 34)

Son dönemde yapılan çok sayıda çalışma; tiroid hücre büyümesi ve fonksiyonunun fizyolojik kontrolünde trofik faktörler arasında kompleks bir ağ olduğunu işaret eder. Bu faktörler etkilerini ikincil mesajcı sistemler aracılığı ile yaparlar (47).

Literatürde, tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörlerinin (IGF-1, EGF, Erb-B2 ve hepatosit büyüme faktörü) anormal ekspresyonunun tiroid kanserlerinin biyolojik davranışlarını etkilediğine dair çalışmalar vardır (48, 49, 50, 51).

Tablo 3: Tiroid Folikül Hücre Proliferasyonu Sinyal Aktarımında Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkileri

UYARANLAR	STİMÜLATÖR	İNHİBİTÖR
HORMONLAR	TSH Östrojen HCG Büyüme Hormonu	Katekolaminler (α 2 adrenerjik) Somatostatin
BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)	HGF (hepatosit growth faktör) PDGF (platelet derived GF) EGF (epidermal GF) TGF α (trombosit GF alfa) IGF I-II (insülin like GF) FGF (fibrosit GF)	TGF β
DİĞER	VİP	

Guatr Oluşumunu Modüle Eden Faktörler

Tiroid stimulan hormon: TSH'ın foliküler hücre fonksiyonlarında ve proliferasyonundaki rolü yıllarca tartışılmıştır. TSH reseptör yapısının ve TSH'nın G proteinleri ve CAMP kaskadı ile IGF reseptör ailesi intraselüler efektör sistemi ile bağlantısının anlaşılmasından sonra TSH'nın birçok guatrdaki belirgin patolojik rolü geniş olarak kabul edilmiştir (52, 53).

TSH aracılı tiroid fonksiyonlarının regülasyonunun ve IGF-1,FGF, EGF gibi büyüme faktörlerinin tiroide olan 'growth' etkisinin belirlenmesi hormon biyosentezi defektleri, ileri iyot eksikliği gibi yüksek TSH seviyeleri ile birlikte bulunan guatrı büyük ölçüde açıklar (53, 54).

Ötiroidlerde guatr büyüklüğü ile TSH seviyeleri arasındaki negatif korelasyona sadece orta düzeyde iyot eksikliğinde ve yeterli iyot desteği verildiğinde rastlanmaktadır. Klinik gözlemler supresif T4 tedavisine rağmen non-toksik guatrın geliştiği vakalarda TSH supresyonunun diğer mekanizmalardan daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca T4 ün kendisinin de tiroid folliküler hücrelerde proliferatif etkisi olduğu düşünülmektedir (54).

İyot: Düşük iyot seviyeleri growth stimuluslarla tiroid sensitivitesini direk olarak değiştirmektedir. Bu etki muhtemelen iodolipidler gibi organik iyot bileşikleriyle oluşturulur ve bu durum iyot eksikliğinin neden olduğu TSH seviyelerindeki artıştan bağımsızdır (19).

IGF-1(İnsülin Like Growth Faktör-1): IGF-1 tiroid folliküler hücre proliferasyonu ve nodül transformasyonunu etkileyebilir. Çünkü nodüler guatrda IGF-1 ve reseptörleri değişken dağılım paterni gösterirler. Akromegalili hastalarda IGF-1'in yüksek bulunması ve bu hastalarda multinodüler guatr gelişimi IGF-1'in guatrogenез yapıcı etkisini açıklar. Ayrıca ileri iyot eksikliği olmasına rağmen IGF-1 seviyelerinin düşük bulunduğu pigmelerde guatr prevalansı düşüktür (54).

Tiroid Growth Stimülan İmmunglobülinler: Tiroid stimülan immunglobülinlerin graves hastalığındaki önemine rağmen non-toksik guatrlarda spesifik tiroid gelişimini stimüle edici immunglobülinlerle ilgili aşikar deliller bulunmamıştır (53).

Çeşitli Growth Faktörler: Birçok çalışmada EGF, TGF, PDGF, FGF ve sitokinler gibi guatr gelişimini kontrol eden, folliküler hücre proliferasyonunu düzenleyen büyüme faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunlar türlere ve deneysel sistemlere göre değişiklikler göstermektedir. Aynı zamanda bunların insanlardaki etkileri hala belirsizdir. Peptid yapılı Growth Faktörler:

- 1.İnsülin Like Growth Faktörler (IGFs: Somotomedinler)
- 2.Epidermal Growth Faktör (EGF: Transforming Growth Faktör α)
- 3.Transforming Growth Faktör Beta (TGF β)
- 4.Platelet Derived Growth Faktör (PDGF)
- 5.Fibroblast Growth Faktör (FGF)
- 6.Nerve Growth Factor (NGF)'dir.
- 7.Vaskuler Endothelial Growth factor (VEGF)

2.5.3. Anjiyogenezis

Tümörlerin progrese olmaları için (primer ve metastatik tümörler) oksijen ve beslenme ürünü gerekmektedir. Tümörün için gereken oksijen ve beslenme ürünlerinin sağlanabilmesi için de anjiogenezinin (neovaskülerizasyon= yenidoamar oluşumu) olması gerekmektedir (55). Tümör kütlesi 2-3 mm çapa kadar gereksinimlerini difüzyon ile karşılar. Ancak tümör bu boyutun üzerine çıktığı zaman tümör ve morfogenezini uyarır. Anjiogenezis dinamik ve karışık bir olay olup neovasküler kan akımının sağlanması birbirlerine bağımlı bir seri olay sonucu olur. Anjiogenezis kapillerleri çevreleyen BM' da

lokal yıkım olayı ile başlar. Bunu endotelial hücrelerin anjiogenik uyarı yönünde etraftaki stromaya invazyonu izler.

Endotelial hücrelerin migrasyonunu endotel hücre proliferasyonu ve ardından yeni kan damarlarının oluşumu için diğer benzer yapılarla bir araya gelmeleri izler (56).

Solid tümörlerdeki vasküler yapı normal dokulardakinin aynısı değildir. Hücresel kompozisyon, geçirgenlik, damar stabilitesi ve büyümenin düzenlenmesi açısından farklılıklar mevcuttur.

a- Proangiogenik ve Antiangiogenik Denge ve VEGF antiangiogenetik moleküller arasındaki dengenin bozulması gerekmektedir.

b- Daha önce vasküler geçirgenlik faktörü olarak aktivite etkisi vardır. VEGF tümör hücreleri tarafından salınır ve değişik formlarda bulunabilir (VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206).

VEGF reseptörleri neredeyse sadece endotelial hücrelerde ekspresse olurlar. Üç tip VEGF reseptörü tayin edilmiştir. Fms-benzeri tirozin kinaz (FLT-1=VEGFR-1) ve fetal karaciğer kinaz 1 (FLK-1/KDR=VEGFR-2) reseptörlerin VEGF' ye afiniteleri yüksektir. Bu reseptörlerin vaskülogenezis ve fizyolojik angienez için önemli düzenleyici sistemler oldukları gösterilmiştir. FLK-1/KDR' nin tümör anjiogenezinde daha önemli olduğuna inanılmaktadır. Son zamanlarda VEGFR-3 (FLT-4) VEGF-C için bir reseptör olduğu ve lenfogenenezis ile daha yakın ilişkide olduğu bildirilmiştir (57).

Endotelial hücre spesifik moleküllerinden bir diğer aile angiopoetin (ANG)' dir. Angiopoetinler 1' den 4' e kadardır. En iyi bilinenleri ANG-1 ve ANG-2 olup endotelial hücrelerdeki spesifik tirozin kinaz reseptörleri TIE-2' ye bağlanırlar. ANG-1 bir agonist gibi hareket eder ve endotelial hücre farklılaşmasında ve stabilizasyonunda rol alır. ANG-2 TIE 2' ye bağlanır ve ANG-1' in bu reseptöre bağlanmasını bloke eder.

VEGF genlerinin yok edildiği embriyonun öldüğü ve bu sırada vasküler gelişmenin defektif kaldığı görülmüştür. Aynı şekilde angiopoetin genlerinin de ortadan kaldırılması embriyo ölümüyle sonuçlanmış ve bu embriyolarda defektif vasküler gelişmeler gözlenmiştir (58).

Birçok nonspesifik angiogenik moleküller endotelial hücrelerin büyümesi yanında diğer hücre tiplerinin büyümesinde de rol alır. Bunlar epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kökenli endotelial hücre büyüme faktörü (PD-ECGF), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktör (FGF), transforme edici büyüme faktörü, angiogenin, interlokin

(IL) -8, makrofaj inflamatuvar protein (MIP), trombosit faktör-4 ve büyüme bağımlı onkogen- α ' dır (59). Bu faktörler sadece tümör hücreleri tarafından değil konakçı stroması tarafından da üretilirler.

Endotel hücreler için bildirilen en potent mitojenler bazik FGF, VEGF ve PD-ECGF' dir.

Lenfoid hücre aracılı angienez: T lenfositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin angienezde rol almaktadır. Melanomda yoğun inflamatuvar reaksiyonun artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu ve inflamasyonla uyarılmış angienezin melanoma progresyonu ve metastazına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (60).

Kolon kanserinde infiltre eden hücrelerin (çoğunlukla makrofaj ve lenfositler) PD-ECGF salınımının yüksek olduğu, kanser epitelinde az ekspresse olduğu bulunmuştur. İnfiltrate eden hücrelerdeki PD-ECGF yoğunluğunun damar sayısı ile korele olduğu görülmüştür. Bu da infiltre eden hücrelerin kolon kanser angienezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Makrofajların neovasküler büyümeye etkileri birkaç mekanizma ile olmaktadır. İlk olarak, makrofaj angienez ilişkili endotel hücre fonksiyonlarını direkt etkileyecek faktörler üretirler. İn vitro çalışmalarda makrofajların endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını etkileyen 20' den fazla molekül ürettiği gösterilmiştir. İn vitro ortamda bu moleküller potansiyel olarak angiogeniktirler. İkinci mekanizma, makrofajların ESM' i değiştirmeleridir. ESM' in içerdiği endotel hücre şeklini, morfolojisini ve angiogenizisi etkiler (61). Üçüncü mekanizma, angienezisi supresse eden maddelerin üretimidir. Makrofajlar angienezis inhibitörü olan trombospondin-1' i, retinoik asit ile karşılaşma esnasında salgılamaktadırlar (62).

Tümörlerde angiogenik faktör ekspresyonunun regülasyonu: Tümör hücreleri angiogenik faktörleri sürekli ekspresse ederler veya dışardan bir uyarıya cevap olarak ekspresse ederler. Angiogenik faktör ekspresyonu için en güçlü dış uyarı hipoksidir (63). Hipoksinin oluşturduğu uyarının sonunda VEGF artışı olur. Diğer angiogenik cevap oluşturabilecek faktörler de örneğin PD-ECGF, angiogenin ve IL8 hipoksi ile indüklenebilir (64). Mikroçevrede angiogenik cevap oluşturabilecek faktörler çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleridir. Bunlar, insülin büyüme faktör-1, insülin büyüme

faktör-2, epidermal büyüme faktör, hepatosit büyüme faktör, IL-1ve trombosit kökenli büyüme faktörleridir ve VEGF' nü artırırlar (65).

Onkogenlerin de angiogenezis oluşumunda önemli rol alır. Örneğin P53 ve BCL-2 angiogenezisin stimülatörleri ve inhibitörleri arasındaki dengeyi düzenleyerek angiogenezisi etkilerler.

Angiogenezisin endojen inhibitörleri: Normal koşullarda angiogenik faktörler (angiogenin, transforme edici büyüme faktörü-B, asidik ve bazik FGF, hepatosit büyüme faktörü, IL8, MMP, Plasental büyüme faktörü, plazminojen aktivatörleri trombosit kökenli büyüme faktörü ve VEGF) ile antiangiogenik faktörler (VEGF inhibitörü, angiostatin, trombospondin-I, endostatin, vazostatin, interferon (IF) - α , IF- β , IF γ , angiopoetin-2 ve antitrombin III fragmenti) denge içindedirler. Tümör anigogenezisin başlaması için bu dengenin angiogenik faktörler lehine bozulması gerekmektedir. Angiogenezisi uyaran ve inhibe eden faktörler endotel hücreler, stromal hücreler, tümörü infiltre eden lökositler ve tümör hücreleri tarafından üretilebilmektedirler. Onkogenlerin ürünleri ve supressör genler de angiogenez regulasyonunda görev almaktadırlar (Tablo 4). (66).

Tablo 4: Anjiyogenik ve Anjiyogenezi Önleyen Faktörler

Anjiyogenik Faktörler	Anjiyogenezi Önleyen Faktörler
VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktör)	Trombospondin- 1
PGF (Plasental büyüme faktör)	Anjiostatin
FGF (Asidik, bazik fibroblast büyüme faktör)	Endostatin
FGF-3 (Fibroblast büyüme faktör 3)	Vazostatin
FGF-4 (Fibroblast büyüme faktör-4)	Vasküler endotelial büyüme faktör inh.
TGF- α (Transforme edici büyüme faktör- α)	Trombosit faktör-4 fragmanı
TGF- β (Transforme edici büyüme faktör-b)	Prolaktin derivesi
EGF (Epidermal büyüme faktör)	Restin
HGF (Hepatosit büyüme faktör)	Proliferinle ilgili protein
TNF- α (Tümör nekroz faktör- α)	İnterferon- α - β
PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktör)	Anjiopoetin-2
GCSF (Granülosit koloni uyaran faktör)	Antitrombin-3 fragmanı
IL-8 (İnterlökin8)	İnterferon ile indüklenen protein-10
Anjiogenin	

Tümör angiogenezinin prognostik önemi: Vaskülarizasyon artışı, tümör hücrelerinin dolaşıma geçişini arttırıp metastaz oranını da arttırmaktadır. Birçok tümör türünde mikroskobik alandaki küçük damar sayısının metastaz ile doğru, sağkalım ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ancak angiogenezis “occult” metastatik hastalıklı hastaları veya muhtemel uzak metastazlı hastaları belirleme amaçlı kullanılması düşüncesi pek de gerçekçi değildir. Çünkü;

1- İnsan tümörleri heterojendirler ve değişik biyolojik özellikler taşıyan hücre subpopulasyonlarından oluşurlar.

2- Metastaz olayı birbirleri ile ilişkili ancak bağımsız basamaklar zincirinden oluşurlar. Örneğin angiogenezisi yoğun bir şekilde indükleyen tümör hücreleri dolaşımda sağkalmayabilir veya uzak organda proliferasyon yapmayabilir ve sonuçta metastaz oluşturmayabilirler. Bu durumda angiogenez metastaz için gerekli bir aşama olup tek başına yeterli değildir.

3- Her ne kadar tüm angiogenik tümörler metastaz yapmasa da angiogenez inhibitörleri tümör hücrelerinin primer ve sekonder bölgelerde büyümesini önlemektedir

2.5.4. VEGF ve Reseptörleri

VEGF trombosit kaynaklı büyüme faktörlerindendir, endotel hücreleri için özgüldür ve önemli etkileri vardır (2).Vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalıkta rol oynar. VEGF, 6. kromozomun kısa kolunda (6p12) yerleşik, molekül ağırlığı 45 kDA olan bir sitokindir.

VEGF'nin seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksiste de önemli rol almaktadır (2).

Anti-apoptotik proteinlerin sentezinin artması veya antiapoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile yeni damar oluşumunda hayati rol oynar. VEGF; vasküler endotel hücreleri için potent bir mitojendir, ancak diğer hücre tipleri için mitojenik aktivitesi yoktur. Megakaryositler, VEGF'nin önemli kaynağıdır ve VEGF trombositlerin α granüllerinde depo edilir. Bunun yanında VEGF, vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanır ve hemodinamik bir glikoproteindir.

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; endotel hücresi, akciğer alveolar hücresi, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücresi, lökosit, aktive makrofajlar, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum, böbrek proksimal tübül hücresi, renal glomerül visseral epitelyum hücresi, adrenal korteksin tüm hücresi, kardiyak myositler, Leydig hücresi, arteriyolleri çevreleyen fibroblastlar, hepatositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde (Karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) VEGF sentezlenmektedir (3, 4).

VEGF'nin altı üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve PlGF (Tablo 4, Şekil 1).

1-VEGF-A, Human-VEGF olarak da isimlendirilir. VEGF-A'nın plasentasyonda sitotrofoblastların ve sinsisyotrofoblastların gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. VEGF-A geni, kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır: VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206. İsimlerindeki sayılar içerdikleri aminoasit sayılarını göstermektedir. En baskın ve en etkin formu VEGF165'tir. VEGF121 hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. Ancak tüm bu izoformların fizyolojik önemi tam olarak tespit edilmemiştir.

2-VEGF-B, 167 aminoasitli bir proteindir ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1'e (VEGFR-1) bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır.

3-VEGF-C, 388 aminoasitten oluşur ve lenfanjiyogenezde rol oynar. VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak vasküler ve lenfatik endotel hücrelerde mitojenik etki yapar. VEGF-C'nin Kaposi sarkomunda önemli rol aldığı rapor edilmiştir (4, 67).

4-VEGF-D, 334 aminoasitten oluşan ve VEGF-A ile % 31 oranında aynı aminoasitler içeren bir proteindir. Bu da VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak VEGF-C gibi lenfanjiyogenezde rol alır (67).

5-VEGF-E'nin aminoasit dizilimi ise VEGF-A ile %25 oranında aynıdır. VEGF-E endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar ve kan damarlarının geçirgenliğini artırır. VEGFR-1'e bağlanmayı başaramaz ama VEGFR-2'ye seçici bağlanarak etkisini gösterir.

6-PlGF, 152 aminoasitten oluşur ve VEGF ailesinin tanımlanan ilk üyesidir. VEGFR-1'e bağlanarak etki gösterir.

Vasküler endotel hücrelerinde VEGF'nin yüksek afinite gösterdiği 3 reseptör gösterilmiştir. Bunlar; VEGFR-1/ FLT-1(FMS-like tyrosinekinase-1,VEGFR-2/ FLK-KDR (kinase domain region-fetal liver kinase) ve VEGFR-3/ FLT-4 (FMS-like tyrosine kinase-4).

Tirozin kinaz reseptör ailesinden olan VEGF reseptörleri içinde anjiyogenez sürecinde en önemli rolü VEGFR-2/FLK/KDR reseptörü oynamaktadır. Alınan sinyali hücre içine ileterek hücre proliferasyonu ve kemotaksise neden olmaktadır. VEGF ailesi kan damarlarının yapılanmasını ve damar geçirgenliğini VEGFR-1/FLT-1 ve VEGFR-2/FLK-KDR reseptörleri ile etkileşerek kontrol ederler. VEGFR-1 çözünür durumda olsa bile VEGF için yüksek affiniteye sahiptir. VEGFR-2, VEGF'nin mitojenik ve permeabilite etkisinde en önemli reseptördür. VEGFR-1 patolojik anjiyogenezi negatif yönde etkileyerek, VEGFR-2'nin proanjiyojenik etkilerini azaltmaktadır. VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücreleri üzerinde bulunurken VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır. VEGF reseptörleri esas olarak endotel hücrelerinde eksprese olur ve hipoksi ve VEGF tarafından üretimi potansiyelize edilir (68).

VEGFR-1, çözülebilir formda iken bile hem damarlardan hem de tümör hücrelerinden elde edilebilir.

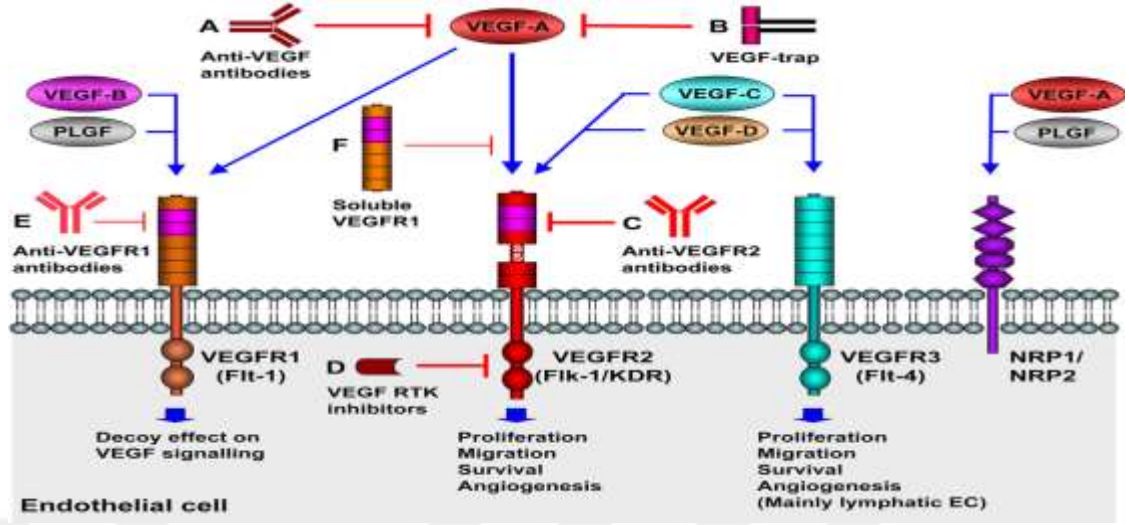
VEGFR-2 bulunmayan farelerin endotel hücrelerinin farklılaşmadığı ve organize kan damarları üretmediklerini, VEGFR-1'den yoksun farelerde ise, endotel hücrelerinin farklılaştığı, ancak damarların büyük ve organize olmadığı gözlenmiştir. Her iki reseptörün eksikliği ise damarlanmayı ve embriyonik gelişimi önlemektedir (69).

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; VEGF'nin reseptörü ile birleşmesini takiben reseptöre G proteinleri de bağlanır ve fosfolipaz-C'yi aktifler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) oluşur. DAG, protein kinaz C'yi aktive eder. IP3 de hücre içi kalsiyum seviyesini artırır, kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşturarak kalmodulin kinazları aktive eder. Bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinleri, bu kinazlar aracılığıyla, fosforile edilerek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve differensiasyonunu sağlar. VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını artırırken, yüksek heparin konsantrasyonunun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir (70).

Nöropilinler: NRP'ler VEGF'ün reseptörü olarak tanımlanmıştır ve küçük sitoplazmik domain ve multiple ekstraselüler domain içeren non-tirozin kinaz transmembran reseptör ailesindedir. İki homolog nöropilin NRP1 ve NRP2 benzer protein yapısına sahiptir ancak ekspresyon paternleri ve regülasyonunda ve ligand bağlanma özelliklerinde farklılık görülür. Örneğin; endotelial hücreler hem NRP1 ve hem NRP2 eksprese ederken lenfatik endotelial hücreler ağırlıklı olarak NRP2, epidermal hücreler NRP1 eksprese eder. NRP1 intraselüler tirozin kinaz domain içermez ve böylece VEGF sinyalizasyonu için diğer reseptörlerle birlikte hareket etmesi gerekir. VEGFR1 ve VEGFR2 ile birleşir ve bunu da VEGFA165, PLGF, VEGFB ve VEGFE'yi bağlayarak yapar fakat VEGFA121 i bağlayamaz. NRP2'ler immün yanıtta, nöral gelişimde ve anjiogenezisde aktif mediatörler olarak görev yaparlar. NRP2 gen delesyonu küçük lenfatik damarların oluşumunu bozar, bu da NRP2 nin VEGFR3 için koreseptör olarak hareket ettiğini düşündürmektedir (71).

NRP-1, collapsin/semaphorin ailesinin belirli üyeleri için nöronal bir reseptör olarak daha önceden karakterize edilmiş olan 120 – 130 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. NRP1'in tümör kökenli hücreler ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere çok geniş bir doku dağılımı mevcuttur. NRP1, VEGF165 için bir koreseptör şeklinde etki ederek bu isoformun VEGFR-2'ye bağlanmasını ve bioaktivitesini arttırmaktadır. Kemik iliği stroma hücrelerinde VEGF165 bağlanmasının eritropoetin düzeylerini ve FLT-3 ligandı ekspresyonunu arttırdığı göz önüne alındığında NRP1 sinyalleme hematopoeze de katkıda bulunuyor olabilir (72).

Şekil 4: VEGF Reseptörleri ve İşlevleri



Tablo 5: VEGF Reseptörleri, Ligandları ve Etkileri

Reseptörler	Büyüme faktörleri	Biyolojik etkileri
VEGFR-1	VEGF-A, VEGF-B, SVEGF, PIGF	Hücre-hücre, hücre-matriks ilişkisinin kontrolü, vaskulogenez
VEGFR-2	VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, SVEGF	Anjiogenez, proliferasyon, migrasyon
VEGFR-3	VEGF-C, VEGF-D	Lenfanjiyogenez, lenfatik metastaz
SVEGFR-1	VEGF-A, VEGF-B, SVEGF, PIGF	VEGFR-1 in kompetitif inhibitörü
SVEGFR-2	VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-F, SVVEGF	Araştırmalar sürüyor

VEGF'nin etkileri: VEGF hem in vivo hem de in vitro ortamda endotel hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanınca anjiyogenezin direk bir indükleyicisi olarak rol oynar. Endotel hücresi proliferasyonu ve vasküler permeabilite artışına yol açar. Bir permeabilite faktörü olan histaminden 50000 kat daha fazla potentir. İntegrin α ve β subünit proteinlerinin ekspresyonunu ve kollajenaz aktivitesini artırarak indirek olarak plazminojen aktivatörlerini stimüle eder. VEGF yüksek endotel hücre spesifitesi olan potent bir anjiyogenik faktördür (Tablo 5, Şekil 4).

VEGF endotel hücre proliferasyonunu artırır, hücre göçünü uyarır ve apoptozisi inhibe eder (73).

Küçük kan damarlarında vasküler geçirgenliği arttırıcı özelliği bulunmaktadır. Bu geçirgenlik artışı plazma proteinlerin damar dışına kaçışına yol açar ve damar

dışında fibrin jel oluşumuna neden olur. Bu jel, endotel hücrelerinin büyümesi için uygun bir çevre yaratmaktadır. Bunun tersi olarak kanserde görüldüğü gibi VEGF'nin yüksek seviyelerde bulunması damarsal yapıyı aşırı derecede geçirgen ve zayıf kılmaktadır. VEGF aynı zamanda endotel hücreleri için güçlü bir vazodilatördür. Megakaryosit, lenfosit, makrofaj, nötrofil, kardiyositler ve vasküler düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde VEGF sentezi saptanmıştır.

VEGF, iskemik kalp hastalığında kollateral gelişimini arttırmakta ve hasarlı dokunun onarımını hızlandırmaktadır (74).

Olgunlaşmamış kan damarlarının gelişme döneminde ve bazı özel durumlarda VEGF etkileri gözlenmektedir. Bunlar yara iyileşmesi, kanser gibi anormal anjiyogenezin görüldüğü durumlardır. VEGF gibi büyüme sinyalleri olmadığında, immatür kan damarlarındaki endotel hücreleri programlı ölüme (apoptozis) gitmektedir. VEGF, olgunlaşmamış kan damarlarındaki apoptozisi önler böylece hayatta kalmalarını sağlar. Bunun tersi olarak matür kan damarlarının hayatta kalması için VEGF'ye ihtiyacı bulunmamaktadır. VEGF embriyoda, prekürsör hücrelerden yeni damar gelişmesinde, vaskülogenezisde ve postnatal damarların yeniden düzenlenmesinde rol alır (75).

Hayvan modellerinde rekombinant VEGF uygulaması ile iskemik ekstremitelere anjiyogenezis ve doku perfüzyonunun arttığı gösterilmiştir. VEGF aynı zamanda damar koruyucu ve antiaterojenik özelliğe de sahiptir. Bunu nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI₂) sentezini arttırıp, endotel hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek yapmaktadır. VEGF'nin endotel hücrelerinde antitrombojenik ve antiinflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır.

DeneySEL çalışmalarda VEGF proteininin veya VEGF geninin uygulanması sonucunda endotelizasyonun hızlanması, intimal hiperplazide azalma, stent implantasyonu sonrası tromboz riskinde azalma ve periferik damarlarda iskeminin oluşturulduğu hayvan modellerinde anjiyogenezin indüklendiği gözlemlenmiştir (76, 77). Bununla birlikte VEGF'nin tüm özellikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

VEGF üretimi sıkı kontrol altındadır. Sitokinler, fibroblast büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörleri, hipoksi ve tam olarak bilinemeyen diğer faktörler VEGF üretiminde rol almaktadırlar. VEGF'nin hücreSEL düzeyde bir dizi etkisi bulunmaktadır. Bunların içinde önceden belirtildiği üzere yeni damar gelişimi

(antiapoptotik sinyal, hücre siklus uzunluğunu değiştirme) ve organdaki eski damarların korunması (NO ve PGI2 üretimini devam ettirerek) bulunmaktadır. VEGF ailesinin üyelerinin her birinin farklı damarlar üzerine etkisi mevcuttur.

DNA polimorfizmi: Doğada, aynı türden organizmalar genellikle, bazı görünüşleri ile farklıdır. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve polimorfizm olarak isimlendirilmektedir. Polimorfizm, tüm birey düzeyinde (fenotip), proteinlerin ve kan grubu bileşiklerinin varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm) veya DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizmi) şeklinde görülebilir. Tek nükleotid pozisyonundaki değişikliği (substitusyonlar, delesyonlar ve insersiyonlar) temsil eden tek baz çifti polimorfizmi ya da tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olarak tanımlanmaktadır. Bu polimorfizmlerin çoğu bialleliktir. Birçok SNP'nin kodlamayan genomik bölgelerde bulunmasına rağmen, önemli bir kısmını hastalıkla veya diğer fenotiplerle ilgili mutasyonlar teşkil etmektedir (78).

VEGF polimorfizmi: VEGF geni 6p21.3 kromozomunda lokalize olup 8 eksondan oluşmaktadır, bu eksonların "alternatif splicing" ile VEGF protein ailesini oluşturur. Bu gende şimdiye kadar birçok polimorfizm tespit edilmiş olup bunların VEGF protein üretiminde varyasyonlara neden olduğu tespit edilmiştir. VEGF genindeki DNA varyasyonları VEGF üretimini veya aktivitesini değiştirebilir. Bu şekilde tümörlerin gelişiminde ve yayılmasında bireyler arasındaki farklılıkları açıklayabiliriz. VEGF gen polimorfizminin VEGF üretimi ile ilişkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçları ise birbirleri arasında çelişki göstermektedir.

2.5.5. Tiroid Kanseri Gelişimi Ve Onkogenezi

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir. ABD'de 1996 yılında yaklaşık 15.600 yeni kanser olgusu saptanmış olup 1.200 hasta tiroid kanserinden ölmüştür (79).

Amerikan erişkin popülasyonun %47'sinde klinik olarak belirgin tiroid nodülü vardır. Ancak bu nodüllerin çoğu benignidir ve bu nodüllerde malignite gelişme oranı yaklaşık %5'dir (80).

Tiroidin malign tümörlerinde etiyolojik ajan olarak etkisi gösterilmiş tek faktör radyasyon maruziyetidir. Radyasyon maruziyeti dış bir kaynaktan olabileceği gibi iyotun oral yolla alımı ile de olabilmektedir. Dışarıdan kaynaklanan radyasyon nükleer bomba ve kazalardan veya baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanmasından kaynaklanabilmektedir. Radyasyon maruziyeti sonrası gelişen malign tümörlerin çoğu papiller karsinom tipindedir. Günümüzde görülen tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %10'unda radyasyon öyküsü mevcuttur (81).

Seks hormonlarının kadınlarda tiroid kanserlerinin daha fazla görülmesinin nedeni olduğu düşünülmektedir. Kadın/Erkek oranı pubertede en fazla iken menapoza doğru giderek azalmaktadır. Bu da seks hormonlarının tiroid kanseri onkogenezinde etkili olabileceğini göstermektedir. Erken menapoz, oral kontraseptif kullanımı, ilk doğumun geç yaşta olması tiroid kanseri riskini arttırmaktadır (81).

Tiroid kanserinin diğer kanserler ile birlikteliği ise genetik yatkınlığı düşündürmektedir.

Vucutta birçok organda hamartomlarla karakterize olan Cowden hastalığı ile tiroid malignansilerin birlikteliği sık olarak görülmektedir. Ayrıca Familial Adönomatöz Polipozis Koli (FAP)'li hastalarda normal popülasyona göre tiroid kanseri 100 kat daha sık görülmektedir (81).

Tiroid kanseri etiyolojisinde sayılabilecek olan diğer diğer risk faktörleri Tablo 6'te sıralanmıştır.

Tablo 6. Tiroid kanseri etiyolojisinde etkili faktörler

-Radyasyon
- Diyetle iyot eksikliği
- Coğrafi bölge
- Guatrojenler (kimyasal, diet)
Daha önce varolan tiroid hastalıkları (Koloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi)
-Daha önce tiroid ameliyatı geçirmiş olmak
- İlaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları)
- Yaş (genç orta yaşta insidans yüksek)
- Cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek)
-Aile öyküsü
- Obezite
- Multiparite
- Alkolizm
- Meme kanseri öyküsü
- Gardner sendromu , Cowden hastalığı, Fab
-Paratiroid adenom

Tiroidin büyümesi TSH hormonu ve büyümeyi stimüle eden diğer maddelerin etkileri ile gerçekleşmektedir. Bu büyüme faktörleri; fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α), insüline benzer büyüme faktörü (IGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF)'dür. Büyümeyi inhibe eden ise transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)'dır. Tiroiddeki büyüme bütün bu faktörlerin etkilerinin toplamı ile meydana gelmektedir.

Büyüme faktörlerinin çoğu hücre dışı uyarılardır. Bu uyarılar sonrasında bir dizi hücre içi sinyal iletim sistemi aktive olur ve hücre büyümesi değişik yollar sayesinde aktive edilir. Hücre sinyal iletim yollarında oluşan değişiklikler hücre büyümesini uyaracak ve aşırı hücre büyümesine sebebiyet vereceklerdir. Bu aşırı hücre büyümesi ve çoğalması malignite ile sonuçlanacaktır.

Hücre içi sinyal iletim yollarında protoonkogenler görev almaktadır. Protoonkogenlerin mutasyonları sonucu ise onkogenler oluşur. Oluşan bu onkogenler

hücre çoğalmasını aktive ederek kontrolsüz hücre bölünmesine ve kanser oluşumuna yol açmaktadırlar. Tiroid kanseri onkogenezinde rol alan başlıca onkogenler Tablo 7 de gösterilmektedir.

Tablo 7. Tiroid kanseri ile ilişkili onkogenler

Papiller tiroid karsinomu	Ret /PTC, c-met, H-ras, trk, myc, fos
Foliküler tiroid karsinomu	K-ras, myc, fos
Medüller tiroid karsinomu	Ret, Ret / MTC
Anaplastik tiroid karsinomu	P53

2.5.6. Tiroid Kanseri

Tiroid kanserleri, indifferansiyel/ kötü differansiyel (anaplastik) ve differansiyel/ iyi differansiyel (papiller, foliküler, Hürthle hücre) karsinomları olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Papiller, foliküler ve Hürthle hücreli karsinomları primitif dokulardan kaynaklanırlar. Bu dokular tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludurlar. Medüller karsinomları nöral krestten kaynaklanırlar. Mikst papiller-foliküler karsinomları ve papiller karsinomun foliküler varyantı, papiller kanserler içinde sınıflandırılır. Tiroid kanserlerinin sınıflandırılması Tablo 8’te gösterilmiştir.

Tablo 8. Tiroid Kanserleri (82).

Papiller karsinom %80-90

- Klasik tip %70-75
- Foliküler varyant %8-13
- Uzun hücreli (Tall cell) %12
- Hürthle hücreli (Oksifilik) %2
- Diffüz sklerozan
- Şeffaf hücreli (Clear cell)
- Kolumnar hücreli
- Solid trabeküler

Foliküler karsinom %5-15

Hürthle hücreli karsinom %0.4-10

Medüller karsinom %3-5

- Klasik tip
- Medüller-foliküler tip

İndiferansiye (anaplastik) karsinom

- İğsi hücreli
- Dev hücreli
- Küçük hücreli
- İnsüler karsinom
- Kolumnar hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Müsinöz karsinom

Lenfoma %1-2

Teratom

Karsinosarkom

Fibrosarkom

2.5.6.1. Papiller Tiroid Kanseri

Bütün tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturmaktadırlar. Tiroid folliküler hücrelerinden köken alır. TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyen karsinomlardır. İyot tutma yeteneği vardır.

Yaş grubu olarak genç (20-40 yaş) insanlarda daha sıktır. İyi bir prognoza sahip olan tiroid kanserleri grubundandır. Oldukça yavaş gelişir ve yavaş seyirlidir. Papiller tiroid kanserli olguların büyük bir bölümünde tiroitte tek, ağrısız nodül vardır.

Ancak %20 olguda birden çok nodül saptanır. Papiller kanserli olguların küçük bir bölümü servikal lenfadenopati ile karşımıza çıkar, ancak genellikle klinik inceleme ve görüntüleme yöntemleri ile tiroide nodül saptanır. Çok az olgunun ilk belirtisi uzak metastazdır. Papiller kanserde uzak metastazların çoğu akciğere olmakta (%5) ve genellikle geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Tiroidit belirtileriyle başvuran hastalar arasında tiroid kanseri tanısı alan olgular da tanımlanmıştır. Tanı sırasında primer papiller kanserlerin büyüklüğü klinik okült tümörlerden, trakea ve özefagusta belirgin itmeye sebep olan dev boyun kitlelerine kadar değişebilir. Çoğunlukla 1-4 cm çaplı bir intratiroidal tümör saptanır ve tiroid dışı yayılım yoktur. Tanı sırasında %5 olguda ses kısıklığı olduğu bildirilmektedir (83, 84).

Ancak tiroid kanserleri birçok başka kanser gibi giderek daha erken tanı almakta ve tiroid dışı yayılıma günümüzde daha az rastlanmaktadır. Çocuklarda papiller tiroid kanseri tanısı konduğunda %90 servikal lenf düğümü, %20 akciğer metastazı bulunmaktadır (85). Papiller karsinomun makroskopik olarak 3 tipi bulunmaktadır. 1 cm'den küçük ve lokal invazyon bulguları olmayan tümörlere okült veya mikrokarsinom adı verilir. 1cm'den büyük, intratiroidal ve lokal invazyon bulgusu olmayan tümörlere intratiroidal; lokal olarak ilerlemiş, kapsül invazyonu olan tümörlere ise ekstratiroidal tiroid karsinomları adı verilir.

Papiller kanserin mikroskopisinde büyük veziküller arasında düzensiz nükleuslu yapılar vardır. Papiller karsinomlarda %40-50 oranında, papillaların fibrovasküler stroma bölgelerinde "Psammom cisimcikleri" olarak adlandırılan kalsifikasyonlar bulunur (81, 86).

Psammom cisimciklerinin görülmesi papiller tiroid kanseri açısından patognomiktir. Ayrıca kromatinin dizilimi nedeniyle bazı hücre nükleusları şeffaf gözüktür. Bu görünüme sahip hücreler "Orphan Annie" hücreleri adını alır (81).

Papiller karsinomlu hastaların otuz yıllık mortalite oranı %6 civarındadır. Otopsi serilerinde daha sık rastlanması da benign seyirli bir tümör olduğununun bir başka göstergesidir. Papiller karsinom geniş spektrumlu bir hastalık olduğundan prognozunu belirlemede değişik prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Lahey Clinic tarafından 1988 yılında oluşturulan AMES skorlama sisteminde hastanın yaşı (Age), metastaz varlığı (Metastasis), tümörün yayılımı (Extent) ve boyutu (Size) kullanılarak hastalığın prognozu belirlenmeye çalışılmıştır. Mayo

Clinic tarafından 1987 yılında planlanan AGES skorlama sisteminde ise yaş (Age), hastalığın evresi (Grade), tümörün yayılımı (E), ve boyutu (Size) prognostik parametreler olarak seçilmiştir. AMES ve AGES skorlama sistemine göre kötü prognoza sahip olan hastalar Tablo 9’da gösterilmiştir (81).

Tablo 9. AMES ve AGES sistemine göre yüksek riskli hastalar.

Kriter	Ames	Kriter	Ages
Yaş	Kadın >50	Yaş	Kadın>50
	Erkek >40		Erkek >40
Metastaz	Uzak metastazı olanlar	Grade	Kötü diferansiye
Yayılım	Kapsül invazyonu +	Yayılım	Komşu doku invazyonu
	Ekstratiroidal yayılım +		Uzak metastaz
Boyut	>5 cm	Boyut	>4 cm

Bir başka prognostik skorlama sistemi ise MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size)’tir. Bu skorlama sisteminde parametrelere puan verilerek toplam puana bakılmaktadır. Total skor hesaplaması tablo 10’de gösterilmiştir. Tablo 11’de total skora göre hastaların 20 yıllık mortalite oranları gösterilmektedir.

Tablo 10. MACIS skorlama sistemine göre puan hesaplanması

3.1(yaş<39 ise ,0,08*yaş (yaş>40 ise)*0,3*tümör çapı cm
+1(tam rezeksiyon yok ise)
+1(lokal invaze ise)
+3(uzak metastaz var ise)

Tablo 11. MACIS skorlama sistemine göre hastaların 20 yıllık mortalite oranları

Grup	Skor	20 yıllık mortalite
1	<0.6	0.9
2	6.0-6.9	11.3
3	7.0-7.9	44.4
4	>8	76.5

Tiroid kanserleri sınıflandırmasında bir diğer evreleme sistemi TNM evreleme sistemidir. Bu sistemde hastalığın evresi arttıkça prognoz daha da kötüleşmektedir. TNM evrelemesi Tablo 12’de gösterilmiştir (81).

Tablo 12. TNM evreleme sistemine göre tiroid kanseri evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde
T1a	Tm <1 cm ve tiroid dokusu içinde
T1b	Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde
T2	Tm çapı 2-4 cm ve tiroid dokusu içinde veya tümörün küçük bir kısmı tiroid dışında
T3	Tm >4 cm ve tümörün küçük bir kısmı tiroid dışına yayılmış
T4a	
T4b	Tm çapı farklı olabilir, fakat tümör tiroid kapsülünün dışında yumusak doku veya komşu organlara invaze Tümör prevertebral fasyayı veya karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş
Anaplastik kanserler (T4 kabul edilir)	
T4a	Intratiroidal anaplastik kanser
T4b	Ekstratiroidal anaplastik kanser
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu gösterilemiyor
N0	Lenf metastazı yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz
N1a	Level 6’da metastaz
N1b	Unilateral, bilateral veya kontrilateral servikal bölgeye metastaz (Level 1,2,3,4,5) veya retroparingeal, superior mediastinel lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz var
M1	Uzak metastaz yok
Tx: primer tümör saptanamadı T0: primer tümör yok T1: tümör < 2cm T2: tümör 2- 4 cm arasında T3: tümör > 4 cm T4: çevre doku invazyonu var N: lenf nodu metastazı	Nx: lenf nodu metastazı saptanamadı N0: komşu lenf nodu metastazı N1: servikal/ mediastinal lenf nodu metastazı M: uzak metastaz Mx: uzak metastaz varlığı saptanamadı M0: uzak metastaz yok M1: uzak metastaz var

Tablo 13. American Thyroid Association’a göre (ATA) tiroid kanserleri düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır.

Düşük (Low) Risk	Orta (Intermediate) Risk	Yüksek (High) Risk
Asagıdakilerden hepsinin olmasında	Asagıdakilerden herhangi birinin olmasında	Asagıdakilerden herhangi birinin olmasında
Lokal ve uzak metastaz yok Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş	Peritiroidal yumusak dokuya invazyon Servikal lenf nodu metastazı veya postop	Makroskopik tümör invazyonu Tamamen tümörün çıkartılmaması
Lokal invazyon yok	I131 verilmesinin tiroid yatagının dışında tutulması	Uzak metastaz
Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri)	Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri) veya damar invazyonu	
Damar invazyonu yok		
I131 tutulumu tiroid yatagının dışında yok		

Papiller tiroid kanserlerinin tedavisi cerrahi olarak yapılmalıdır. Lezyon eğer tek tiroid lobunda ise eski araştırma ve kaynaklara göre isthmusu da içine alan tek taraflı lobektomi yeterli bulunmakta idi. Ancak yeni yapılan çalışmalarda asıl lezyonun karşı tarafında bulunan lobda da mikrokanser görülme olasılığı %85 olarak bulunmuştur. Russel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda papiller kanserlerde birden çok odakta kanser görülme oranını %87.5 olarak bulunmuştur(34). Literatürde multifokalite ile ilgili olarak %20 ile %88 arasında oranlar verilmektedir (35). Papiller tiroid kanserlerinde total tiroidektomi prosedürünün seçilmesinin diğer sebepleri tablo 14’de sıralandırılmıştır.

Papiller veya folliküler

<55 yaş

- Stage I Herhangi T Herhangi N M0
- Stage II Herhangi T Herhangi N M1

≥55 yaş

- Stage I T1 N0 M0
- Stage II T2 N0 M0
- Stage III T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

-Stage IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

- Stage IVB T4b Herhangi N M0
- Stage IVC Herhangi T Herhangi N M1

Tablo 14. Papiller tiroid kanseri tedavisinde total tiroidektominin tercih edilme Sebepleri,

- Papiller karsinomlarda tümörün multisentrik olma eğiliminin fazla olması

- Kemik metastazlarını saptamada radyoaktif iyot ile tüm vücut taraması yapılabilmesi

- Kalan tiroid dokusundaki mikroskopik kanser odaklarından indifferansiye kanser gelişim riski

- Tiroglobulinin hastalığın seyrinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi

- Radyoaktif iyot dozunun terapötik olarak azaltılması

Cerrahi sonrasında, kalan dokunun ablasyonu amaçlı; nüks ve mortaliteyi azaltmak için ayrıca süregen hastalığı olanlarda tedavi amaçlı radyoaktif iyot (RAI) tedavisi yapılır. Radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi sonrasında 4-6. haftadan itibaren uygulanabilir. Remnant doku ablasyonu amacıyla genellikle 100 mCi RAI verilmektedir. Vasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığında 150-200 mCi dozları seçilebilir (87).

2.5.6.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid karsinomu (FTC) folikül epitelinden köken alır, diferansiye tiroid kanserlerindedir. Tüm tiroid kanserleri arasında papiller tiroid karsinomundan sonra ikinci sıklıkta ve %5-15 gibi bir oranda görülür (88).

2.5.6.3. Foliküler karsinom

İyot eksikliği olan bölgelerde görülme sıklığı artmıştır ve sıklıkla 5. dekatta görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla rastlanılır. Genellikle kapsüllü ve iyi sınırlanmış, soliter karsinom odakları olarak saptanır. İnvaziv formunda kapsül ve çevre doku invazyonu gözlenebilir (81, 88).

Foliküler karsinoma İİAB ile tanı konulması oldukça zordur. Foliküler bir lezyona karsinom tanısı konulabilmesi için kapsül invazyonu veya damar invazyonu varlığının gösterilmesi gerekmektedir. İİAB ile invazyon varlığı gösterilemediğinden foliküler adenom veya karsinom ayrımı yapılamaz ve lezyon patoloğ tarafından foliküler neoplazm olarak tanımlanır.

Klinik olarak hastalar genellikle ötroittir. Tüm tiroid karsinomlarında olabileceği gibi bazen sıcak bir nodülde de foliküler karsinom saptanabilir. Multinodüler guatr nedeni ile opere olan hastaların patoloji raporlarında insidental olarak foliküler karsinom gözlenebilir. Büyük boyutlara nadiren ulaştığı için genellikle fizik muayene bulgusu vermez. Ayırıcı tanıda adenom ile karsinom ayrımı yapılmalıdır.

Eğer mikroskopik olarak az da olsa papiller yapılar varsa, optik olarak şeffaf nükleuslar (Orphan Annie nükleusu) bulunuyorsa ve bu görünüme psammoma cisimleri eşlik ediyorsa bu varyasyonun adı papiller tiroid karsinomunun foliküler varyantıdır. Bu tümörler papiller tiroid karsinomu gibi seyrederek.

Lenf nodu metastazı nadirdir (%10). Lenf nodu metastazı saptandığında papiller karsinomun foliküler varyantı olabileceğinden daha ayrıntılı bir inceleme gerekir. Foliküler karsinomun yayılımı daha çok vasküler yolla olduğundan uzak metastaz yapma ihtimali daha yüksektir. Foliküler karsinom saptanan hastaların ilk tanı anında %50'sinde kemik, akciğer ve karaciğer metastazları saptanabilmektedir.

Foliküler karsinomlarda prognoz papiller tiroid kanserine göre daha kötüdür. Başlıca 8kötü prognostik faktörler tanı sırasında uzak organ metastazı, yaşın elliden fazla olması ve belirgin damar invazyonu bulunmasıdır. Bu faktörlerden en çok birini taşıyan tümörler düşük riskli tümörler olarak kabul edilir. Bu tümörlerde 5 yıllık mortalite %1, 20 yıllık mortalite ise %14'dür. Oysa bu faktörlerden 2 veya daha fazlasını içeren tümörlerde (yüksek riskli tümörler) 5 yıllık mortalite %53, 20 yıllık mortalite oranı ise %92'dir. Foliküler karsinomda kötü prognostik faktörler Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Foliküler karsinomda kötü prognostik faktörler

Uzak organ metastazı	İleri yaş (>50)
Cinsiyet	Belirgin damar invazyonu
Lenf düğümü metastazı	Yüksek tümör grade
Multifokalite	Büyük tümör(>5cm)
Anöploidi	Tiroid kapsül infiltrasyonu
Çevre doku infiltrasyonu	

Foliküler karsinom tedavisinde düşük riskli olan gruplarda ve kapsül invazyonu sadece birkaç noktada olan olgularda tek taraflı lobektomi ve isthmektomi tercih edilebilir. Bunun için hastanın 35 yaşından genç olması, tümör çapının 1 cm' den az olması ve sadece minimal kapsül invazyonunun bulunması gereklidir. Bu saydığımız kriterlere uymayan diğer tüm hastalara uygulanacak tedavi total tiroidektomi olmalıdır. Aşkar lenf nodu metastazı saptanan hastalarda lenf nodu disseksiyonu yapılır (81, 88).

Herhangi bir endikasyonla ilk ameliyatında subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda foliküler tiroid karsinomu saptandığında, yaş, tümör büyüklüğü ve invazyon derecesi gibi prognostik faktörler gözden geçirilmelidir. Eğer tümör 1 cm.'den daha büyük ise, damarı invazyonu mevcut ise, kapsüler tutulum varlığı da saptanmışsa tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonu konulmalıdır. Özellikle erkeklerde 50 ve kadınlarda 55 yaş üzerinde, tümör çapı 3 cm.' den büyükse tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır. Uzak metastazla başvuran hastalarda mutlak endikasyon total tiroidektomidir. Metastazlara yapılabilir ise metastatektomi yapılmalıdır (89).

Hurthle Hücreli Karsinom

İyi diferansiye tiroid kanserlerindendir. Foliküler karsinomdan daha kötü prognozludur. Bütün diferansiye tiroid kanserlerinin %0.4 ile %10'unu oluşturur (90). İnsidansı düşük olduğundan klinik davranışı hakkında karar vermek zordur. Hurthle hücrelerinin TSH reseptörlerinin olması, tiroglobülin salgılaması ve benign tiroid hastalıklarında da görülüyor olması nedeniyle foliküler hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Lenf nodlarına metastazın daha fazla olması radyoaktif iyotu daha az tutması (%10) ve daha agresif seyretmesi nedeniyle foliküler kanserlerden ayrılmaktadır (90).

Ayrıca foliküler kanserlerin daha çok soliter görülmesine karşın Hurthle hücreli karsinomlar %30 oranında multifokal olarak saptanabilirler. Ayrıca Hurthle hücreli karsinomun anaplastik karsinoma transformasyonu diğer diferansiye tiroid kanserlerine oranla daha fazladır (81).

Hurthle hücreleri, genellikle büyük, poligonal ve granüler sitoplazmalı eosinofilik hücrelerdir. Bu hücrelerin pleomorfik, hiperkromatik nükleusları ve bol mitokondrileri vardır. Hurthle hücreli kanserde, benign hurthle neoplazmlarına göre daha çok kolumnar ve uzun küboidal hücreler vardır. Hurthle hücreli kanserin büyüme şekli genellikle trabeküler ya da solid yapıda olup, folliküler ve papiller şekilde de olabilir.

Hurthle hücreleri adalar şeklinde, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı veya multinodüler guatrıla beraber olabileceği gibi, benign ya da malign enkapsüle neoplazmlar şeklinde de olabilir. Hurthle hücreli kanser olgularının yaklaşık üçte birinde papiller karsinom ve nonmalign tiroid lezyonları birlikte olabilir.

Hurthle hücreli neoplazm denebilmesi için, neoplazmın enkapsüle olması ve tümör hücre popülasyonunun %75'inden fazlasını Hurthle hücrelerinin oluşturması gereklidir.

Tiroidit, Graves hastalığı veya multinodüler guatrlı tiroid dokusunda Hurthle hücrelerinin bulunması eğer kapsülü yok ise gerçek neoplazm olmadığı sadece Hurthle hücreye değişim olduğunu gösterir.

Makroskopik kesitlerde Hurthle hücreli kanserler sıklıkla homogen, esmer, sert görünümde olup bazen nekrotik odaklar içerir. Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hastalara karsinomun multifokal olarak görülmesi daha sıktır. Tümör

çapı genellikle 4-5 cm'dir, ancak literatürde çapı 0.2 cm'den 12 cm'ye kadar olan vakalarda bildirilmiştir.

Hurthle hürelili karsinomu olan hastaların %90'ından fazlası boyunda kitle şikayeti ile hekime gelir (90).

Çok az hastada disfaji, ses bozukluğu gibi lokal semptomlar olabilir.

İlerlemiş kanserli hastalarda seyrek olarak santral hava yolu veya öfagusta obstrüksiyon olabilir. Hurthle hürelili karsinom, daha çok 50-70 yaş arasında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha sıklıkla görülmektedir. Hastaların ortalama %25'inde, ilk başvuru esnasında servikal ya da mediastinal lenf bezi metastazı saptanır. %5 hastada ise uzak metastaza ait klinik belirtiler vardır.

Hurthle hürelili karsinomu olan hastaların yaklaşık %34'ünde uzak metastaz ortaya çıkmaktadır. Bu oran, diğer iyi differansiye tiroid kanserlerinden oldukça yüksektir. Tiroid papiller kanseri gibi diğer tiroid neoplazmları ile beraber görülebilir. Özellikle bu durum boyna radyasyon alan hastalarda daha fazla görülmektedir. Uzak metastazlar en çok akciğer ya da kemik olup, karaciğer, adrenal bez, santral sinir sistemi, göz ve hatta ince bağırsaklarda bile metastaz saptanabilir.

Tanıda en sık kullanılan yöntem İİAB'dir. İİAB yaymasında iri nükleus, belirgin nükleer pleomorfizm bulunması makrofaj, lenfosit ve plazma hürelilerinin olmaması veya çok az görülmesi Hurthle hürelili neoplazmları Hurthle hürelili değişikliklerden ayırt edebilir.

Hurthle hürelili karsinomların tedavisi cerrahidir. Hurthle hürelili radyoaktif iyotu az tuttuğundan RAI tedavisinin başarısı oldukça düşüktür. Akciğer veya karaciğer metastazlarının varlığı da eksternal radyoterapi palyatif tedaviye eklenebilir. Hurthle hürelili karsinomların tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur. Tiroglobulin salgıladıklarından rekürrensleri tiroglobulin düzeyi ile takip edilebilir. Prognozu diğer differansiye tiroid karsinomlarına göre daha kötüdür. 10 yıllık yaşam %65 olarak bildirilmiştir. Diğer differansiye tiroid karsinomlarındaki gibi belirlenmiş prognostik faktörlere sahip değildir (81).

2.5.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroid malignitelerinin %3-5'ini oluşturur. Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden köken alır, kalsitonin salgılar (91).

İyi differansiye kanserlere oranla daha agresif seyir gösterir. %20-25 olasılıkla ailesel olup, MEN Tip 2 nin bir bileşenidir. Kadın ve erkekte görülme oranı ortalama 1/1.4'dür. Otozomal dominant olan ailesel tipi %90 olguda bilateral ve multisentriktir ve 35 yaşın altında sık görülür. Buna karşın sporadik MTC nin görülme oranı %80 olup, 50-70 yaşları arasında daha sık ortaya çıkar (92).

Yavaş büyüyen tümör özelliğine sahip olmakla beraber, bölgesel servikal ve mediastinal lenf düğümü metastazı sıktır. Prognozu FTC'ye oranla daha kötüdür.

Sonografik özellikleri PTC'ye benzer. Hipoekoik, sınırları düzensiz, solit nodül özelliği gösterebilir. Lee ve ark. çalışmasına göre saptandıkları anda genellikle MTC nin boyutları PTC'ye oranla daha büyüktür. MTC kistik açıklıklar içerebilir. Bu bağlamda MTC'de kistik açıklık %36,6 oranında gözlenirken, PTC'de bu oran sadece %3.6'dır. Bununla birlikte iç yapıları PTC'ye oranla daha homojendir (93). MTC'li nodül santralinde sıkça kaba kalsifikasyon saptanabilir. Metastatik lenf düğümü ve karaciğer metastazında da kalsifikasyon görülebilir.

2.5.6.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu

Tüm malign tiroid tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturan anaplastik tiroid karsinomu (ATC) daha çok 60 yaşın üstündeki kadınlarda gözlenir (91). Çok agresif bir seyre sahip olan ATC; tipik olarak hızla büyüyerek, bez dışına taşar ve komşu yumuşak dokuları invaze eder. US incelemesinde hipoekoik, etraf yumuşak dokuya invaze, solit lezyon olarak görülür. Çoğu kez büyük kitleli olması nedeniyle periferik infiltrasyonunun değerlendirilebilmesi için MRG ya da BT ile ek inceleme yapılması gerekir.

2.5.6.6. Malign Lenfoma

Tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur (91). Genellikle yaşlılarda görülür. Klinik olarak hızla büyüyerek disfaji ve dispneye neden olan kitle şeklinde tanınır. %70-80 olguda kronik lenfositik tiroidit zemininde gelişir. USG'de tiroidin boyutlarında artma, ekojenitesinde belirgin azalma, konturlarında nodülerite, trakea ve özefagusta belirgin bası görülür. Normal parankim kronik lenfositik tiroidit nedeni ile heterojen görünümde (94).

2.5.6.7. Metastatik Nodüller

Ender olarak ortaya çıkarlar. Tiroid dışı kanserlerin kan yoluyla bazen de lenfatik yolla tiroide metastaz yapması sonucunda oluşurlar. En sık böbrek tümörleri, en az melanom ve meme kanserleri metastaz yapar. USG'de hipoekoik, heterojen solit nodül görünümü verirler ve boyutu genellikle 4 cm den büyüktür (%80).

2.6. Tanı Yöntemleri

Tiroid hastalıklarında tanı için girişimsel olmayan yöntemlerden tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılırken; girişimsel yöntem olarak ise ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaktadır.

2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler

2.6.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezinin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 oranında görülmektedir, yaşla birlikte artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur. Total hormon düzeyleri tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını belirlemede serbest hormon düzeyleri daha güvenilir (95).

sTSH: Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini, hipofizdeki tiroid hormonu etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar.

Özellikle serbest T4 (sT4) düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin laboratuvar testi sTSH'dır. Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (sT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerinin de bilinmesi gereklidir (95).

Total Tiroksin (TT4): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenilirdir (95).

Serbest Tiroksin (sT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hipertiroidi ya da hipotiroidi gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır.

Total Triiyodotironin (TT3): Total T3 proteine bağlı ve serbest T3' den oluşur. T3 en çok TBG'ye bağlanır, bu yüzden TBG düzeyindeki değişiklikler tT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. Tiroid dışı hastalıklarda da düzeyi değişebildiğinden T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa tT3, tT4'den daha duyarlı bir testtir.

Serbest Triiyodotironin (sT3): Serbest T3 TBG düzeyindeki değişikliklerden çoğunlukla etkilenmez. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin sT3 olması gerekir. Ancak klinik olarak sT3 ve TT3' den hangisinin daha değerli olduğu konusu kesinleşmiş değildir.

2.6.1.2. Tiroid Otoantikoları

Tiroid bezinin kendi antijenine otoantikor oluşturulması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditi ile tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda

tiroid otoantikörlerinin varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antitiroglobulin antikörleri (ATA), TSH reseptör antikörleri (anti-TRAb) antimikrozomal antikor (AMA) ve antitiroid peroksidaz antikörü (TPOAb)'dır.

Anti tiroid peroksidaz antikörü (TPOAb): Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında TPOAb'u pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90- 100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

Anti-TSH reseptör antikörleri (Anti-TRAb): TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikörler önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nun iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimülan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

Anti tiroglobulin antikörü (ATA): Otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (95).

2.6.2. Radyolojik Yöntemler

2.6.2.1. Ultrasonografi

Tiroid ultrasonografisi dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir. Yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır (96).

Ultrasonografi yöntemi, solid ve kistik lezyonları ayırmada kullanılabilir ancak benign ve malign lezyonları ayıramaz. Solid lezyonlar benign olabileceği gibi kistik lezyonlar da malign olabilir. Üç santimetrenin üzerindeki karsinomalar kistik dejenerasyon gösterebildikleri için eko paternin bozulmasına yol açabilirler (97).

Tiroid nodüllerinin benign- malign ayırımında kullanılan bazı ultrasonografik kriterler Tablo 16’da sıralanmıştır (96).

Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile 1 mm’e kadar küçük nodüller bile saptanabilmektedir. Bu yöntem ile pek çok kistik lezyonun hakiki kist olmadığı, solid doku içerdiği ve karışık eko paterni verdiği görülmüştür (97).

Tablo 16. Tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında kullanılan ultrasonografik kriterler (96).

Özellik	Benign	Malign
Nodül ekosu	Hiperekojen	Hipoekojen
Nodül konturları	Düzensiz	Düzensiz
Periferik halo	Düzensiz- ince	Düzensiz
Mikrokalsifikasyon	% 3 -5	% 80- 90
Makrokalsifikasyon	Yok	Var
İçeriği	Koloidal	Soliter
Çevre Doku İnvazyonu	Yok	Var
Servikal Lap (met.)	Yok	Var
Neovaskülarite	Periferik	Santral

2.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi özellikle tiroid bezinin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal ve planjon guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

2.6.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tiroid kanserli hastalarda servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde önemli fayda sağlamaktadır. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır (96).

2.6.2.4. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyar ve özellikle hipertiroidi olgularında oldukça önemli bir tanı aracıdır (98, 99).

Tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan I131, I123 ve Tc99m perteknetat izotopları nodülleri iyot tutma yeteneklerine göre sınıflandırır. I123 veya Tc99m izotopları, I131'den daha az radyasyona neden olduğundan tercih nedeni olmaktadır. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa soğuk nodül, radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa ılık nodül, ve radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa sıcak nodül şeklinde yorumlanmaktadır (97).

Sintigrafi benign nodülleri malign olanlardan ayıramaz ve sadece nodülün fonksiyonel durumuna dayanarak malign hastalık olasılığını tayin etmede kullanılabilir. Ashcraft ve Van Herle'nin çalışmalarında malignite soğuk nodüllerin %16'sında, sıcak nodüllerin %4'ünde bulunmuştur. Böylece soğuk nodüller daha çok malignite olasılığına sahip iken sıcak nodüllerde de malignite riski tamamen ortadan kalkmış değildir (97). Tiroid sintigrafisi yorumlanırken hastanın anamnezinin, muayene bulgularının, varsa tiroid hormon değerlerinin ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonucun elde edilmesini sağlayacaktır.

2.6.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ilk olarak 20. yy'ın ortalarında tanımlanmış, ancak yaygın olarak klinik uygulamaya 1970'li yılların ikinci yarısından itibaren girmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç; 0.7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümünün içine almaktır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik analizin doğruluğu, biyopsiyi ve sitolojik incelemeyi yapan hekimin deneyimine göre %50 ve %97 arasında değişmektedir. Deneyimin artması ile uygun sitolojik yorum için yeterli aspirasyon

nodüllerin %97'sinde yapılabilir. Özellikle 4cm'den büyük ve 1 cm'den küçük nodüllerin aspirasyonunda güçlük yaşanmaktadır. 4 cm'den büyük nodüllerden alınan sıvı epitelyal komponenti her zaman temsil etmezken; 1'cmden küçük nodüllerde ise işlem nodülün boyutunun küçük olması nedeniyle teknik olarak zordur. Amerikan Ulusal kanser enstitüsü (NCI) İİAB'nden elde edilen sonuçların sitolojik ve morfolojik olarak değerlendirilmesi için Bethesda sınıflandırma sistemini oluşturmuştur. Bu sınıflandırma sistemi ile İİAB sonuçları evrensel sınıflandırma sistemine sahip olmuştur (100).

İlgili sınıflandırma sistemi Tablo 17'de şematize edilmiştir.

Tablo 17. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Bethesda sınıflandırma sistemi (100)

I. Diyagnostik olmayan veya Yetersiz

Sadece kist içeriği
Aselüler spesmen
Diğer (Kan, artefakt, vb)

II. Benign

Benign Foliküler Nodül
Lenfositik tiroidit
Granülamatöz Tiroidit
Diğer

III. Önemi belirsiz Atipi veya Önemi belirsiz foliküler lezyon

IV. Foliküler neoplazm veya Foliküler Neoplazi şüphesi

V. Malignite Şüphesi

Şüpheli papiller karsinoma odağı
Şüpheli medüller karsinom odağı
Şüpheli metastatik karsinom odağı
Şüpheli lenfoma odağı
Diğer

VI. Malign

Papiller Tiroid kanser
Kötü diferansiye tiroid kanser
Medüller tiroid kanser
Diferansiye olmayan tiroid kanseri (anaplastik)
Skuamoz hücreli kanser
Metastatik Kanser
Non- Hodgkin lenfoma
Diğer

İnce iğne aspirasyon biyopsisine göre şüpheli veya ara grupta olan lezyonları değerlendirecek etkili bir metod bulunamamıştır. Kalın iğne biyopsisinin, ince iğne biyopsisi kadar doğruluk oranı vardır, fakat komplikasyon oranları daha fazladır. İnce iğne biyopsisine göre ara grup olan lezyonların kalın iğne ile yeniden biyopsisi bazen daha kesin tanıya götürür. Kalın iğne biyopsileri büyük nodüllerde yararlı olabilir, fakat kalın iğne kullanımıyla bile, hiperselüler adenoma ile düşük dereceli karsinomayı ayırmak sıklıkla mümkün değildir (97). Şüpheli lezyonların değerlendirilmesindeki zorluk, benign Hurthle hücreli veya Folliküler neoplazmları malign formlarından ayırmadaki problemi de yansıtmaktadır.

Genel olarak tüm şüpheli nodüllerin cerrahi olarak eksizyonu önerilmektedir, çünkü halen malign nodülleri benign nodüllerden kesin olarak ayırt edebilen bir tanı yöntemi mevcut değildir (97) İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yalancı negatif sonuç alınmasını sağlayan faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde örneğin solid komponentten alınmamış olması olarak sıralanabilir. Yapılan bir çalışmada 3 cm ve daha büyük nodüllerde, mikst nodüllerde ve 4 cm'den büyük kistlerde İİAB'nin %25-30 yalancı negatiflik oranı olduğu bildirilmiştir.

2.7. Tedavi

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi gerektiren durumlar aşağıda sıralanmıştır (101,102).

- TİİAB sonucu malign veya malignite yönünden şüpheli olan nodüller.
- Disfaji, dispne, disfoni gibi bası semptomlarının varlığı.
- Büyük toksik nodüle bağlı hipertiroidi veya MNG'ye hipertiroidi eşlik ediyor ise.
- Nodülün boyutunun 3 cm ve üzerinde olması.
- En az üç kez yetersiz, nondiagnostik TİİAB sonucu.
- L-T4 tedavisi altında veya ilaçsız takipte büyüyen nodüller.
- TİİAB sonucu benign de olsa, malignite yönünden klinik şüphenin devam etmesi.

2.7.1. Tiroit Cerrahisi

Tiroit hastalıklarında; bası semptomlarının varlığı, kötü kozmetik görünüm, hipertiroidizm ve malignite şüphesi cerrahi tedavi endikasyonlarını oluşturur (10). Tiroidektomi Sesinde değişiklik olan veya daha önceden boyun cerrahisi geçirmiş olan hastaların preoperatif direkt ya da indirekt laringoskop ile vokal kordlarının görüntülenmesi lazımdır. Hastalar operasyon sırasında ötiroid olmalıdırlar. Genel anestezi induksiyonundan sonra, skapulaları yalnızca omuzlar geriye düşecek biçimde kaldıran, ince kenarı kaudale gelen kama şeklindeki bir yastık, skapulalar arasına yerleştirilir. Her iki kol ya da kollardan birisi, hastanın yanında olmalıdır. Her iki kolun abduksiyonda olması ve hastanın omuzlarının yükseltilmesi, brakial pleksus incinmelerine ve kolda paralizilere yol acar. Baş bir halka tarafından desteklenmeli, optimal görüş için boyna pozisyon verilmelidir (10, 103).

Tiroit ameliyatları, kansız bir ortamda yapılmalıdır. Bu şekilde tiroidin komşu olduğu hayati yapılar daha net görüntülenir. Kural olarak disseksiyona önce patolojinin olduğu lobdan başlanır. Böylece burada oluşabilecek bir sinir hasarı, karşı tarafta sınırlı bir cerrahi ile bilateral sinir hasarından kaçınılmasını sağlayacaktır (103).

Operasyon Tekniği

Krikoid kartilajın 1 cm altından, cilt çizgilerine uygun Kocher'in transvers kolye insizyonu yapılır ve platisma kasına kadar devam edilir. İnsizyon boyu değişkendir, tipik olarak ortalama 5 cm kadardır ve simetrik olmalıdır. Daha büyük insizyonlar büyük tümörlerde, kısa şişman boyunlularda veya boynu açılmayanlarda ve tiroit bezinin aşağıya uzadığı hastalarda tercih edilir (10, 103, 104, 23)

Üst flep, avasküler bir subplatismal alandan anterior juguler vene ve derine doğru platisma kasından tiroit kartilaj seviyesine doğru; alt flep benzer şekilde suprasternal oyuğa kadar mobilize edilir. Tiroidektomide hemostaz, paratiroid bezlerinin ve rekurren laringeal sinirin görülmesinde ve olası yaralanmasının önlenmesinde önemlidir (39,42).

Tiroit bezi sternohyoid ve sternotiroit kaslar arasında, derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası boyunca orta hat insizyonu ile eksplore edilir. Tiroit yüzeyindeki venlerin hasar görmemesi için özen gösterilmelidir (103, 105).

En yüzeysel olan sternohyoid kas, daha derinde olan sternotiroit kastan künt disseksiyon ile ayrılır. Disseksiyona, laterale doğru sternohyoid kasın lateral kenarında ansa servikalis ve internal juguler venin medial kenarı görünene kadar devam edilir. Derin sternotiroit kas tiroit bezinden, medial tiroit ven veya venleri acıkta bırakacak şekilde künt ve keskin disseksiyon ile ayrılır (103, 105).

Tiroit parmakla anteromediale çekilir ve lateral dokular ekartör ile posterolaterale çekilir. Orta tiroit ven bağlanır ve kesilir. Nadiren strep kaslar, büyük tiroit tümörlerinde iyi bir görüş için kesilebilir. Strep kaslar, yüksek seviyeden kesilmelidir ki; ansa hipoglossustan innervasyonu korunabilsin. Strep kaslara invaze olmuş tiroit kanserinde, tiroit dokusu ile birlikte kaslar anblok çıkartılmalıdır (10, 103, 105)

Tiroit üst kutbu, tiroitin inferior ve mediale retraksiyonu ile görünür hale gelir. Üst kutbun lateralindeki komşu dokular ve karotis kılıfının medialindeki dokular künt disseksiyon ile hızlıca mobilize edilebilir çünkü; o bölgede sinir yoktur. Daha sonra üst kutup kaudale ve laterale mobilize edilir. Disseksiyon alanı tiroide yakın olmalıdır ki; superior laringeal sinirin eksternal dalına zarar gelmesin. Krikotiroid kası innerve eden; eksternal laringeal sinirin dallarının, açığa çıkarılması ve korunması için çaba gösterilmelidir. Dal, hastaların %80'inde krikotiroid kasın üzerinde görülür. Bundan sonra üst kutup damarları tek tek açığa çıkarılır, çıplaklaştırılır ve tiroit bezi üzerinde iki defa bağlanır (10,22,103).

Paratiroit bezlerini besleyen damarların yaralanma ihtimalini önlemek için yön önemlidir. Rekurren laringeal sinir, larinkse krikoid kartilaj seviyesinden girer, Berry ligamanının altından geçer ve larinkste krikotiroit kasa girer (10,19,22).

Bu noktada; üst paratiroit bezler görülebilir. Üst bez sıklıkla krikoid kartilaj seviyesinde bulunur. Alt paratiroit bez ise; genellikle inferior tiroit arter ile rekurren sinirin çaprazlaştığı yerin hemen altında bulunur. Hastaların %80'inde bezler arterin 1 cm civarında bulunur. Alt paratiroit bez; genellikle rekurren sinirin anterior konumundadır, böyle olmadığında genellikle timusta veya paratimik yağ içinde konumlanmıştır (10, 19, 22, 23).

Tiroidin posterolateral sınırındaki tüm dokular, nazikçe dorsale doğru çekilerek tiroit tamamen mobilize edilir. Paratiroitlerin kanlanması bozulmaması

icin kapsulün üstündeki tüm damarlar bağlanır ve kesilir. Rekurren sinir içerebilecek hiçbir doku kesilmemeli veya klempe edilmemelidir (10, 103, 23,105)

İskemik tiroit bezinde, anterior yerleşimli veya tiroit lobuyla birlikte çıkarılmış olan paratiroidler eksizyondan sonra patolojiye gönderilmelidir.

Rekurren sinir açığa çıkartılmalıdır. Sinir sol tarafta daha medialde iken; sağ tarafta daha oblik seyirlidir. Operasyonun en zor kısmı; rekurren sinirin Bery ligamanından geçtiği yerdeki disseksiyondur. Bu noktada, sinir tiroit dokusuna çok yakındır, içinden küçük bir damar geçen ligamandan aşağıya asılmıştır. Sinirdeki yaralanmalar, genellikle bu noktada meydana gelir. Bu noktada kanama meydana gelirse; yaralanmayı önlemek için nazıkçe baskı uygulanarak kanama kontrol edilmelidir ve damarlar bağlanmalıdır. Kanamanın kontrolünde, elektrokoter kullanılmasından kesinlikle kaçınılmalıdır (10,103,23). Hastaların %80'inde piramidal lob bulunmaktadır. Tiroit kartilaj seviyesi veya daha üstüne kadar serbestleştirilmelidir ve tiroit lobu ile veya isthmus ile birlikte çıkarılmalıdır. Bir veya daha fazla lenf nodu isthmusun üzerinde bulunurlar ve tiroit ile birlikte çıkarılmalıdırlar (103,105).

Lobektomi yapıldığında; isthmus karşı bezle bir seviyede kesilmelidir ve üzerine dikilmelidir. Total tiroidektomi uygulandığında; karşı tarafta aynı prosedür izlenir. Eğer subtotal tiroidektomi (Graves'te veya multinoduler guatrda) yapılıyorsa; normal prosedür bir tarafta total lobektomi ve diğer tarafta subtotal lobektomi uygulamaktır (10,103,23). Subtotal tiroidektomide, üst kutupta damarlar bağlandıktan sonra; lob boyunca inferior tiroit arterin giriş yerinin anterioruna kadar klempler yerleştirilir ve yaklaşık 4-8 gr tiroit dokusu bırakılır (23,105).

Hemostazı sağlamak için; tiroit kendi üzerine ve lateral fasyaya dikilir. Hemovak drenler nadiren gerekir. Geniş boşluklar oluştuğunda örneğin; büyük substernal guatr çıkarıldığında kullanılabilir. Strep kaslar ve platizma emilebilir iplikler ile yaklaştırılır. Cilt subkutan dikişler veya klipler ile dikilir.

2.7.2. Medikal tedavi

L-T4 Tedavisi; Sitolojik olarak benign olduğu gösterilmiş tiroid nodüllerinin medikal tedavisi için L-T4 ile TSH süpresyon tedavisi yıllardır kullanılmaktadır. TSH tiroid

follikülleri için majör bir stimülatör ve regülatördür. TSH süpresyonu ile var olan nodüllerin küçülmesi veya büyümemesi ve yeni nodül gelişiminin engellenmesi amaçlanır. Ancak bu tedavinin etkinliği yönünden literatür verileri çelişkilidir. L-T4 tedavisinin başarı kriteri altı aylık tedavi ile nodül çapının veya volümünün %50 oranında azaltılmasıdır. Dokuz çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde 6-12 ay L-T4 tedavisi ile nodül çapında %50 azalma olmadığı, ortalama %34 azalma olduğu belirtilmiştir. L-T4 tedavisinin otoimmün zeminde gelişen nodüllerde daha etkin olduğu ileri sürülmüştür. Klinik gözlemler, küçük (< 2 cm) ve yeni oluşmuş nodüllerde L-T4 tedavisinin daha etkili olduğunu, büyük ve fibrotik nodüllerde ise pek etkili olmadığını göstermiştir. Verilecek doz 1.5-2 µg/kg/gün olarak önerilse de, her hastada L-T4 dozu TSH düzeyine göre ayarlanmalıdır. Tedavi sırasında sT3 düzeyi normal değerler içinde, TSH'yi normal değerlerin alt sınırında (yaklaşık 0.2-0.4 IU/L civarı) tutulması önerilir. Koç ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada tiroid nodüllerin tedavisinde L-T4 düşük dozda (TSH- 0.4-0.6 IU/L arasında tutacak şekilde) ve yüksek dozda (TSH-≤ 0.01 IU/L olacak şekilde) verilmiş ve nodül volümünde benzer azalma saptanmıştır. Bu nedenle benign tiroid nodüllerin tedavisinde L-T4 verilecek ise, parsiyel TSH süpresyonu sağlanacak şekilde verilmesi genel kabul görmüş görüştür. L-T4 tedavisi verilsin veya verilmesin, benign tiroid nodüllü hastalar periyodik fizik muayene, TSH düzeyi ve USG ile takibe alınmalıdır.

L-T4 tedavisi altında olan veya ilaçsız takip edilen nodüllerde büyüme olursa TİİAB tekrarı ve cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Yaşlılarda (> 50 yıl) ve postmenopozal kadın hastalarda atriyal fibrilasyon ve kemik kaybı oranı yüksek olduğu için tiroid nodüllerin tedavisinde L-T4 önerilmemelidir (102). Yine düşük etkinliği ve olası yan etkileri nedeniyle bu tedaviyi hiç önermeyen otörler de vardır (106).

2.7.3. Radyoaktif iyot tedavisi

Otonom fonksiyone tiroid nodüllerinde tedavi kararı tirotoksikoz varlığı veya nodül boyutuna göre verilir. Küçük otonom fonksiyone tiroid nodüllerinde (< 2.5-3 cm) hipertiroidi gelişme riski %2-5 iken, 3 cm ve üzerinde olanlarda bu oran %20-30

olarak bildirilmiştir. Küçük otonom fonksiyone nodüllerde radyoaktif iyot tedavisi verilirken, büyük nodüllerde (3-4 cm ve üzeri) cerrahi tedavi önerilir.

Perkütan etanol enjeksiyonu ve laser fotokoagülasyon: Bazı merkezlerde kullanılan perkütan etanol enjeksiyon yöntemi, koagülasyon nekrozu yolu ile, uygulandığı nodüllerde küçülmeye neden olur. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya cerrahi tedavi için riskli hastalarda alternatif tedavi yöntemi olabilir (102).Yine bu durumlarda laser fotokoagülasyon (laser termal ablasyon) tedavi yöntemini kullanan merkezler vardır (107).

Ancak bu tedavi yönteminin sonuçları ile ilgili henüz yeterli veri yoktur.

Sitolojik tanıya göre tercih edilen tedavi seçenekleri ve malignite oranları Tablo 18’ de gösterilmektedir (108).

Tablo 18: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri

Kategori	Malignite riski (%)	Genel tedavi
-Tanı için yetersiz (3 ay sonra)	1-4	İİAB tekrarı/ US eşliğinde
-Bening	<1	İzle
-Önemi belirsiz atipi	Yaklaşık 1-5	İİAB tekrarla
-Foliküler Neoplazi açısından şüpheli	20-30	Lobektomi
-Hurthle hücre neoplazi açısından şüpheli	20-45	Lobektomi
-Malignite açısından şüpheli (genellikle papiller ca)	60-75	Lobektomi veya total tiroidektomi
-Malign	97-99	Total tiroidektomi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ocak 2015 ve mart 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya nodüler guatr nedeniyle endokrin cerrahi konseyinde operasyon kararı alınan ve TİİAB yapılmış, tek cerrah tarafından opere edilen 22-73 yaşları arasındaki 75 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların operasyon sabahı serumVEGF için kanları alındı ve opere olan hastaların TİİAB, patoloji ve serum VEGF kan sonuçları çalışma için hazırlanan özel kayıt formlarına kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, serum VEGF, TİİAB sonuçları ile patolojik tanı ve doku VEGFR2 düzeyleri karşılaştırıldı. Hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı.

3.1. Biyokimyasal analiz

Biyokimyasal analizler, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında serum VEGF düzeyleri çalışılarak yapıldı. Hastalardan sabah antekubital venden venöz kan örneği alındı. Çalışma grubunun serum VEGF düzeyleri ölçülmesi için venöz kan örneği alınarak 5000 devir ile 5 dk santrifüj edildi. Eksi 70 derecede derin dondurucuda saklandı. Tüm çalışma grubu serum materyalleri toplandıktan sonra Serum ve aspirat VEGF düzeyleri ticari olarak temin edilen İnsana karşı üretilmiş VEGF (Boster Biological Technology, CA, USA) sandwich ELISA metodu kullanıldı. 96 kuyucuklu ELISA plağı anti-human VEGF antikoru ile kaplandı. Kite bulunan standart çözülerek 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında kalibratörler elde edildi. -80 °C'de saklanan serum örnekleri oda ısısında çözüldü. Çözündükten sonra vortekslenen serum örnekleri dilüe edilmeden kullanıldı.

Standartlar ve serum örnekleri 100 µl hacminde 96 kuyucuklu anti-VEGF antikoruyla kaplı ELISA plağına pipetlendi ve 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi. Plak içeriği yıkamadan uzaklaştırıldıktan sonra her bir kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş konjugat anti-VEGF konjugat solüsyonu pipetlendi ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile

kapatıldıktan sonra 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Bir saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçildi. Yıkama işlemi her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl avidin biotin peroksidaz kompleksi eklendi ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkama aşamasını takiben plağa 90 µl kromojen ilave edildi ve 37 °C'de 15 dakika karanlıkta plağın inkübasyonu yapıldı. Plaklara 100µl 0.5N stop solusyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyu ve 630 nm referans filtrede ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirildi. VEGF'nin sensitivitesi 1 pg/ml'dir analitik aralığı 31.2-2000 pg/ml arasındadır.

Kitin gün içi değişkenlik katsayısı (%CV) %4.9 iken, günler arası %CV değeri %6.3'dür.

3.2. Patolojik Analiz

Postoperatif histomorfolojik değerlendirme, olgulara ait arşiv materyallerinin yeniden incelenmesiyle gerçekleştirildi. Hematoksilen&eosin boyalı kesitler tanıların doğrulanması açısından yeniden gözden geçirildi; rezeksiyon öncesi sitolojik değerlendirilmeleriyle birlikte incelendi. Tanıda yer alan patolojiyi temsil eden parafin bloklar belirlendikten sonra VEGFR-2 immünohistokimyasal boyanma için formalin fikse bu bloklardan 3-4 mikronluk birer kesit pozitif şarjlı lama alındı, deparafinize ve değişik derecelerde alkol ile dehidrate edildi. Fosfat doygun salinde yıkama öncesinde sitrat buffer'a daldırılmış ve mikrodalgada 20 dakika tutuldu. Endojen peroksidaz aktiviteleri %1 'lik H₂O₂ de nötrleştirilmiş; kesitler 1/150 oranında dilüe monoklonal antikor VEGFR-2 /Flk-1 Antikor (Clone:B4; Thermo-Fisher; Rockford;IL, USA) ile inkübe edildi. Kit olarak streptavidin avidin biokompleks ve DAB kromojen kullanıldı.

Skorlama-İmmün boyanma her bir kesitte; semi kantitatif olarak boyanan tiroisitlerin yüzdesine göre değerlendirilmiştir (0 boyanma yok; 1: < %30 tiroisitte boyanma; 2: %30-60 tiroisitte boyanma; 3: > %60 tiroisitte boyanma) (109, 110). Sitoplazmik fokal veya total reaksiyon pozitif olarak değerlendirildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmamızın İstatistiksel değerlendirmeleri SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma, sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sözel yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı ve tüm değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 olgunun 61'i (%81,3) kadın 14'ü (%18,7) erkek olup yaş ortalaması 50,53 dir (22-73).

Hastalardan preoperatif alınan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları içerisinde Bethesda tanı kategorisi 6 (malign) haricinde 5 tanı kategorisinde sonuçlar elde edilmiş olup tablo 19 da gösterilmiştir.

Tablo 19: Tiiab tanılarına göre hasta sayısı ve oranları

Tiiab tanı	Tanısal olmayan yaymalar	Benign sitoloji	ÖBA/ÖBFL	Foliküler noplazi	Malignite şüphesi
Sayı	9	24	24	12	6
%	12	32	32	16	8

Histopatolojik inceleme sonucu hastaların almış olduğu tanıları 4 grupta toplanmış olup tablo 20 de sunulmuştur.

Tablo 20: Histopatolojik tanılarına göre hasta sayısı ve oranları

Histopatolojik tanı	Nodüler hiperplazi	Papiller tiroid karsinomu	Tiroidit	Foliküler adenom
Sayı	35	19	13	8
Yüzde (%)	46.7	25.3	17.3	10.7

Hastaların serum VEGF düzeyleri 53-541 pg/ml arasında olup ortalama değer 176.12 pg/ml dir.

Doku VEGFR2 düzeylerinin incelenmesi sonucunda 3 skor grubundaki hastalar tablo 21 de gösterildiği gibi olup %60 üzerinde reseptör pozitifliği olan hasta oranı %37.3 dür.

Tablo 21: Doku VEGFR2 skorları

Doku VEGFR2	<%30	%30-%60	>%60
Sayı	27	20	28
Yüzde (%)	36	26.7	37.3

Çalışmamızda cinsiyete ve yaşa göre patolojik tanıların karşılaştırılması sonucunda her iki parametrede de patolojik tanıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 22).

Tablo 22: Histopatolojik tanıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Histopatolojik tanı	Nodüler hiperplazi n=35		Papiller tiroid karsinomu n=19		Tiroidit n=13		Foliküler adenom n=8		p
Yaş	51.7±12.0 (22-73)		51.3±10.5 (35-73)		48.2±8.7 (37-61)		47±7 (40-58)		0.45
Cinsiyet	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0.748
Erkek	8	23	2	11	3	23	1	13	
Kadın	27	77	17	89	10	77	7	87	

Serum VEGF düzeyleri ile doku VEGFR2 düzeyleri, TİİAB sonuçları ile karşılaştırıldığında serum VEGF düzeylerinde İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, doku VEGFR2 düzeylerinin İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu farka malignite şüpheli grubun neden olduğu görüldü (Tablo 23).

Tablo 23: TİİAB sonuçları ile serum VEGF ve doku VEGFR2 düzeylerinin karşılaştırılması

Tiiab tanı	Tanısal olmayan yaymalar n:9		Bening Sitoloji n:24		ÖBA/ÖBFL n:24		Foliküler neoplazi n:12		Malignite şüphesi n:6		p
Doku VEGFR2	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	sayı	%	0.042
%30<	6	%67	7	%29	11	%46	3	%25	0	0	
%30-60	2	%22	9	%38	6	%25	3	%25	1	17	
%60>	1	%11	8	%33	7	%29	6	%50	5	83	
Serum VEGF	153.5±84.2		171±107.7		161±61		206±149		229.6±67		0.35

Serum VEGF düzeyleri ile doku VEGFR2 ve patolojik tanı grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 24).

Serum VEGF düzeyleri histopatolojik tanımlarla ikili karşılaştırıldığında papiller tiroid karsinomu ile nodüler hiperplazi ve tiroidit arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken, nodüler hiperplazi ve foliküler adenomla olan ilişkisinde istatistiksel fark gözlenmedi.

Tablo 24: Histopatolojik tanımlar ile serum VEGF ve doku VEGFR2 düzeyleri arasındaki ilişki

Histopatolojik tanı	Nodüler hiperplazi n=35		Papiller tiroid karsinomu n=19		Tiroidit n=13		Foliküler adenom n=8		p
Serum VEGF	160,7±95,8		232.6±113.0		127.7±66.4		187.8±110.8		0.011
Doku VEGFR2	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0.001
<%30	17	49	1	5	5	39	4	50	
%30-%60	11	31	1	5	7	54	1	13	
>%60	7	20	17	90	1	7	3	37	

Serum VEGF ile doku VEGFR2 grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmalarda farkın >%60 grubunda olduğu görülürken bu farkın papiller tiroid karsinomu tarafından sağlandığı görüldü.(Tablo 25).

Tablo 25: Serum VEGF ile doku VEGFR2 grupları arasındaki ilişki

Doku VEGFR2	<%30	%30-60	>%60	p
Serum VEGF	163±95	116.9±53.7	230.8±110	0.001

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri için cerrahi kararı verilmesi açısından çok önemli bir faktör olan malignite varlığının tespiti için birçok yöntem çalışılmış ve araştırılmaktadır. Günümüzde halen en yaygın kullanılan ve nodüllerin preoperatif değerlendirilmesini sağlayan yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitopatolojik değerlendirmedir. Sitopatolojik değerlendirmede bir standart sağlanması ve ortaya çıkan sonuçların malignite varlığının tespiti yönünden tanısal doğruluğunun ortaya konması açısından ilk olarak Tiroid sitopatolojisinin yorumlanmasında Bethesda sistemi ortaya konmuştur. (111.) 2018 yılında son revizyonu yayınlanacak olan bu sistemde önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon veya foliküler neoplazi gruplarına giren olgularda tanı kesinliğini artırmak amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda tiroid hastalarının serum vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri ve nodül içi doku vasküler endotelial büyüme reseptörü düzeyleri ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarını ve final patoloji sonuçlarını karşılaştırarak arada anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) güçlü bir anjiogenetik faktör olarak trombosit ve makrofajların yanısıra normal keratinositler, makrofajlar, renal mezankimal hücreler ve düz kas hücrelerinden ve özellikle tiroid hücrelerinden gelişen neoplastik hücrelerden de salınabilir (75). VEGF düzeyleri çeşitli çalışmalarda normal, benign proliferatif ve malign tiroid hastalıklarında hem iv vivo hem de in vitro çalışmalarda tespit edilmiştir.(112, 113).Literatürde serum VEGF düzeylerinin Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi veya Subakut tiroidit gibi hipertiroidi ile gidebilen hastalıklarda yükselebildiği, tedavi sonrasında düştüğü bildirilmiştir.(114) Malign tiroid hastalıklarında ise Papiller ve Foliküler Tiroid karsinomları gibi iyi diferansiye tiroid karsinomlarında metastatik hastalıkta sVEGF düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. (115, 116). Çalışmamızda histopatolojik değerlendirme sonucu papiller tiroid karsinomu saptanan 19 hastanın ortalama serum VEGF düzeyi diğer tanı gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Alt grup değerlendirmeleri iyi diferansiye kanserlerdeki serum VEGF düzeyleri ile Foliküler adenomlar arasında anlamlı farklılık olmadığını ortaya koyarken tiroiditlerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Literatürde metastatik hastalıklarda yüksek değerler bildiren çalışmalar olduğu gibi metastatik olmayan iyi diferansiye kanserlerde normal düzeylerde sVEGF bildiren çalışmalar da mevcuttur (117).

Preoperatif TİİAB sonuçları ile serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç iğne biyopsisi ile foliküler adenom ya da önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz foliküler lezyon tanısı alan hastalarda malignite varlığı hususunda serum VEGF düzeyinin kullanılmasının uygun olmayacağını düşündürmektedir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri öncelikle endotelial hücrelerde bulunmakta olup tanımlanmış 3 tipi vardır. VEGFR-2, primer olarak VEGF tarafından aktive edilen ve anjiogenezin en önemli mediatörlerinden biridir (5). Genetik çalışmalar VEGF2 nin tiroid vasküler bütünlüğünün sağlanması için zorunlu olduğunu göstermiştir (6). Tiroid folikül hücrelerinde reseptör ekspresyon oranları VEGFR2 > VEGFR1 > VEGFR3 şeklindedir (7). VEGFR-2, MAP-kinaz, ve Akt üzerinden artmış hücre içi sinyal iletimi tiroid kanserlerinin belirgin bir özelliğidir (8). Tiroid kanserlerinin tedavisinde, özellikle medüller tiroid kanserinin tedavisinde anjiogenez önleyici ajanların kullanımı VEGFR2 yi hedeflemektedir (9). Çalışmamızda tiroidektomi materyallerinde tanı konmuş tiroid nodüllerinde VEGFR düzeyi tespitinde bu bilimsel bulguların ışığında VEGFR2 düzeyi araştırılmıştır. VEGFR2 düzeylerinin tespitinde Klein ve ark. tanıttığı semikantitatif skorlama sistemi kullanılmış ve immünohistokimyasal olarak işaretlenen hücrelerin oranına göre <%30, %30-60 ve >%60 olarak 3 skor grubunda değerlendirilmiştir (109, 110). Klein'ın çalışmasında tiroid karsinomlu vakalarda VEGFR immün boyanması çok az düzeyde tespit edilmiş olup anlamlı kabul edilmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doku VEGFR2 düzeylerinin papiller kanserlerde %60 üzerinde pozitif tespit edildiğini ortaya koymuştur. Kuvvetli ekspresyon düzeyi olan %60 ve üzeri grup haricinde diğer tiroid patolojileri ile anlamlı fark tespit edilmemiştir. VEGFR2 skorları ile preoperatif TİİAB sonuçlarının karşılaştırılması neticesinde Bethesda 5 (malignite şüpheli) hastalar ile VEGFR2 >%60 pozitiflik arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken, diğer iab sonuçları ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar bize iyi diferansiye tiroid kanserlerinde doku VEGFR2 düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir.

Serum VEGF düzeyleri ile doku VEGFR düzeyleri arasındaki ilişki çeşitli organların malign ve benign hastalıkları arasında araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Koukourakis ve arkadaşları meme, endometrial ve over kanserlerinde VEGFR2/KDR reseptör ekspresyonunun ve serum VEGF düzeylerinin diğer patolojilere göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (118). Jebreel ve arkadaşlarının çalışmasında ise neoplastik tiroid patolojilerinde serum VEGF düzeyinde artış anlamlı iken VEGFR1 ve VEGFR2 düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (119). Bizim sonuçlarımız doku VEGFR2 ekspresyonu %60 dan fazla olan hastalarda serum VEGF düzeylerinin de yükseldiği yönündedir.

6. SONUÇ

Tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde ince iğne aspirasyon biyopsilerinin sitolojik incelenmesi halen en uygun yöntemdir. Malignite varlığının belirlenmesi yönünden arada kalan durumlarda serum VEGF düzeyinin kullanılabilir bir parametre olup olmayacağı belirlenmesi amacı ile yapılan bu çalışmada serum VEGF düzeylerinin TİİAB yapılan hastaların Bethesda 6 (malign) grubu haricindeki diğer 5 grup ile karşılaştırılmış ve İİAB sonuçları ile serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İİAB sonuçlarının doku VEGFR2 düzeyleri ile karşılaştırılmasında ise malignite şüphesi olarak rapor edilen hastaların patolojik nodüllerinde VEGFR2 düzeyinin diğer gruplara oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Histopatolojik tanı ile karşılaştırma yapıldığında papiller tiroid kanseri saptanan hastalarda hem serum VEGF düzeyleri hem de doku VEGFR2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, doku VEGFR2 düzeyleri ile serum VEGF düzeyleri arasında da %60 üzeri reseptör ekspresyonu olan grupta artmış VEGF düzeyi olacak şekilde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Yvonne Y. Shao, Lai Wang, R. Tracy Ballock. Thyroid hormone and the growth plate Rev Endocr Metab Disord DOI 10. 1007/s 11154-006-9012-2. Springer Science, Business Media, LLC, 2006.
2. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68: 1017-1021
3. Yamaguchi R et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 68-77
4. Zachary I et al. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 568-581
5. Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res* 2006;12:5018–22
6. Jang JY, Choi SY, Park I, et al. VEGFR2 but not VEGFR3 governs integrity and remodeling of thyroid angiofollicular unit in normal state and during goitrogenesis. *EMBO Molecular Medicine*. 2017;9(6):750-769. doi:10.15252/emmm.201607341
7. Susarla, R., Gonzalez, A. M., Watkinson, J. C., & Eggo, M. C. (2012). Expression of receptors for VEGFs on normal human thyroid follicular cells and their role in follicle formation. *Journal of cellular physiology*, 227(5), 1992-2002
8. Keefe, Stephen M., Marc A. Cohen, and Marcia S. Brose. "Targeting vascular endothelial growth factor receptor in thyroid cancer: the intracellular and extracellular implications." *Clinical Cancer Research* 16.3 (2010): 778-783.
9. Dunna, N. R., Kandula, V., Girdhar, A., Pudutha, A., Hussain, T., Bandaru, S., & Nayariseri, A. (2015). High affinity pharmacological profiling of dual inhibitors targeting RET and VEGFR2 in inhibition of kinase and angiogenesis events in medullary thyroid carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(16), 7089-7095.).

10. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC(ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
11. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyoid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
12. Basedow CA. Exopthalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. Wochenschr Heilkd 1840; 197-220.
13. George R, Murray BA., Camb MB. Notes on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid of a Sheep. British Medical Journal 1891; 796-797
14. İşgor A. Fonksiyonel embriyoloji. İşgor A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
15. Yılmaz C.Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
16. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. 8-14.
17. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Phidelphia: WB Saunders comp; 1991. 5-12.,
18. Buckman LT. Lingual Throid. Laryngoscope 1986; 46:765-784.
19. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer –Verlag; 1995. 31-44
20. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990; 497-50267,
21. Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997. 15-27
22. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimaextent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin N Am 2004;84 (3): 849-874

23. Thompson NW. Thyroid Gland. Greenfield L.J (ed). Surgery, scientific principles and practice. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers; 1997. 1283 - 1308
24. Allan FD. An accessory or superficial inferior thyroid artery in a full term infant. Anat Rec 1952; 112: 539.
25. Kuran O. Tiroid Anatomisi. Kuran O (ed). Sistematik anatomi. 3. baskı. İstanbul: Filiz kitabevi; 1993. 631-632.
26. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior nerve in thyroid surgery. Surgery 1987;102:999-1007.
27. Kaynaroğlu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. baskı. Ankara: Guneş Kitabevi; 1996. 1523-1524
28. Gokhan N, Cavuşoğlu H. Tiroit bezi ve Metabolik Hormonlar. Gokhan N, Cavuşoğlu H (ceviri ed). Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989. 1293-1309
29. Bouknight AL. Throid physiology and thyroid function testing. Otolaryng Cli N Am. 2003; 36: 9-15
30. De Lange F. Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism. Fisher DA, Gilnoer D(ed). Research in Congenital Hypothyroidism. 1st ed. New York: Plenum Pres; 1989.173-185.
31. Kurtoğlu S. İyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Cozum Yolları. Turk Pediatri Arşivi 1997; 32: 4.
32. Nunez J, Pommier J. Formation of thyroid hormones. Vitam Horm 1982;39 :175
33. Jonathan S, Peter A. Physiology of thyroid hormone Syntesis, Secretion and Transport. Falk SA (ed). Thyroid disease. 2nd ed. Philedelphia: Lippincot-Raven; 1997. 29-40
34. Townsend CM. Physiology of the thyroid gland. Townsend CM (ed). Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: Saunders Comp; 2004. 950-956
35. Hanks JB. Thyroid. In: Sabiston D.C (ed). Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2001. 603-628.,
36. İşgör A. Multinodüler guatr. In: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 233-238)

37. Day AT, Chu A, Hoang HG. Multinodular Goiter. *Otolaryng Clin N Am* 2003; 36: 35-54.
38. Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: *The thyroid 7th Ed*: Brawerman LE, Utiger RD, New York Lippincott-Raven. 1996: 890-908
39. Gharib J, James EM, Charboneau JW. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *N Eng J Med* 1987; 317: 70
40. Molitch ME, Beck JR, Deisman M. The cold thyroid nodule: analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984; 5: 184
41. Van Soestbergen MJM, Van der Vijver J, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: A comparison with Graves' disease. *J Endo Invest* 1992; 15: 797.
42. Tezelman S. Nontoksik guatr. *Endokrin Cerrahisi. İstanbul Üniversitesi Klinik Bilimler Ders Kitapları*. 2002; 435-45
43. Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, Gauger PG, Thompson NW. Aberrant Apoptosis in Thyroid Epithelial Cells from Goiter Nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(9):4264–4272
44. Smeds S, Heldin NE. Growth factor, thyroid hyperplasia and neoplasia. In: Clark OH, Duh QY (ed): *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders. Philadelphia. 1997; 27: 205-213
45. Goretzki PE, Gorelev V, Simon D, Roehrer HD. Oncogenes in Thyroid Tumors. In: Simon D, Roehrer HD (ed). *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders. Philadelphia. 1997; 29: 228-235
46. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI (Ed.). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1999. p.1661-713.
47. Gordon C. Hard. Recent Developments in the Investigation of Thyroid Regulation and Thyroid Carcinogenesis. 2,3, *Environmental Health Perspectives*. NY. 1998;8.
48. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev* 1994;15:202-232.

49. Kanamori A, Abe Y, Yajima Y. Epidermal growth factor receptors in plasma membranes of normal and diseased human thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:899–903.
50. Haugen DRF, Akslen LA, Varhaug JE, et al. Expression of c-erb B-2 protein in papillary thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 1992;63:832–7
51. Belfiore A, Gangemi P, Costantino A. Low/absent expression of the Met/HGFR identifies papillary thyroid carcinomas with high risk of distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2322–8.
52. Fletti S, Foti D, Costante G, Rapoport B, Recombinant Human Thyrotropin(TSH) Receptor In a Radioreceptor Assay for the Measurement of TSH Receptor Autoantibodies. *J Clin Endocrinal Metab*, 72: 5, 1096 - 1101,1991.
53. Bilgin Silan, Non Toksik Nodüler Guatrlı Hastalarda Serum IGF-1 Düzeyi ve Levotroksin Süpresyon Tedavisinin Bu Faktör Üzerine Etkisi; Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,2001
54. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 Jul;56(5):300-4
55. Folkman J. Rok of angiogenesis intumor grouth and metastasis, semim oncol 2002;6 Suppl 16: 15-8
56. Auerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmacol Ther* 1994; 63: 265- 311
57. Veikkolaa T, Karkkainen M, Claesson Welsh L, Alitalo K. Regulatioof angiogenesis via endothelial growth factor receptors. *Cancer Re*2000; 60:203-212
58. Suri C, Jones PF, Paton S, et al., Reguisite role of angiopoietin-1 a ligand for the T1 EZ receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87: 1171- 80
59. Moore BB, Arenberg DA, A ddifor CL, et al. Tumor angiogenesis isregulated by CXC chenokines. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 97- 103
60. Gutman M, Singh RK, Yoon S, et al. Leucocyte-induced angiogenesis and subcutaneous growth of B1 melanoma. *Cancer Biother* 1994; 9: 163- 70

61. De wever O and Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *Journal of Pathology* 2003; 200: 429-47
62. Lingen MW, Polverini PJ, Bouck N. Retinoic acid induces cells cultured from oral squamous cell carcinomas to become antiangiogenic. *Am J Pathol* 1996; 149: 247-58
63. Shweiki D, Tin A, Stoffer D, Keshner E, Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia – initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-5
64. Biroccio A, Candiloro A, Mottolese M, et al. Bcl – 2 expression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. *FASEBJ* 2000; 14: 652- 60
65. Fidler I J, Kerbel R S, Ellis L M, Biology of cancer; Angiogenesis. In: De vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001:137-47
66. Jakobisiak M, Lasek W, Golab J, Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunology letters* 2003; 90: 103- 22
67. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:561-569
68. Kliche S et al. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life* 2001; 52: 61- 66
69. Shibuya M. Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1(Flt-1). *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 409- 420
70. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039
71. Bielenberga DR, Pettawayb AC, Takashimad S, Klagsbrun M. Neuropilins in neoplasms: Expression, regulation, and function. *Experimental Cell Research* 312 (2006) 584 – 593
72. Soker S, Takashima S, Miao H, Neufeld G., and Klagsbrun M. Neuropilin -1 is expressed by endothelial and tumor cells and an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92: 735- 45

73. Ferrara N, Smyth TD. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18(1):4-25.
74. S. Banai, M.T. Jaklitsch, M. Shou. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994; 2183–2189.
75. Ferrara N, Houck H, Jakeman L. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr. Rev* 1992;13:18– 32.
76. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol* 2001; 280:1375-C1386.
77. Lemström KB, Krebs R, Nykänen AI. Vascular endothelial growth factor enhances cardiac allograft arteriosclerosis. *Circulation* 2000; 105: 2524- 2530.
78. Colins, F. S, Guyer, M.S, Charkravarti, A, (1997). Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science*. 278(5343):1580-1
79. Gagel, R.F.; Goepfert, H.; Gallewler, D.L. (1996): Changing Concepts In the Pathogenesis and Management of Thyroid Cancer. *CA Cancer J Clin* 46:261
80. Udelsman, R. (1992): Thyroid Cancer. Cameron, J.L. Current Surgical Therapy. 4 th Ed. Mosby- Year Book, Inc. ST. Louis. 568-572
81. Altun, H.; Hamaloğlu, E. (2013): Diferansiye Tiroid Kanseri. Sayek, İ.Temel Cerrahi 4. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 171:1897-1909
82. Tezelman, S. (2000): Tiroid Tümör Agresivite Belirleyicileri. Ünal, G. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul. 290-298.
83. Mc Cohaney, W.M.; Hay, I.D.; Woolner, L.B. (1986) Papillary Thyroid Carcinoma Treated by the Mayo Clinic, 1946, Through 1970: Initial Manifestations, Pathological Findings, Therapy and Outcome. *Mayo Clin Proc* 61: 976
84. Thompson, N.W. (1994): Differentiated Thyroid Carcinoma. Wheeler, M.H.;Lazarus, J.H. Disease of the Thyroid. Chapman and Hall, London. 365-377.
85. Ünal, G. (2000): Papiller Tiroid Kanseri. Ünal, G. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul. 336-348.

87. Cooper, D.S.; Doherty, G.M.; Haugen, B.R.; Kloos, R.T.; Lee, S.L.; Mandel, S.J.; Mazzaferri, E.L.; McIver, B.; Pacini, F.; Schlumberger, M.; Sherman, S.I.; Steward, D.L.; Tuttle, R.M. (2009): American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19:1167)
88. Doherty, G.M. (1997): Follicular Neoplasms of the Thyroid. Orlo, H.; Clark, M.; Quan Yang, D. Textbook of Endocrine Surgery. W.B Saunders Company. Philadelphia. 95- 96 Paphavasit, A.; Thompson, G.B.; Hay, I.D.; Grant, C.S. (1997): Follicular and Hurthle Cell Thyroid Neoplasms: Is Frozen-Section Evaluation Worthwhile? *Arch Surg.* 132:674.
89. Aydınтуğ, S. (2000): Foliküler Tiroid Karsinomları. İşğör, A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 8: 391-396
90. Watson, R.G.; Brennan, M.; Goellner, J.R. (1984): Invasive Hurthle Cell Carcinomas of the Thyroid. Natural History and Management. *Mayo Clin Proc.* 59: 851
91. Solbiati L, Charboneau J. The thyroid gland. In: Rumack C (Ed). Diagnostic Ultrasound. St Louis: Mosby; 2004:703-29
92. Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(3):463-78
93. Lee S, Shin JH, Han BK, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(4):1090-4
94. Hamburger JI, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983;99(5):685-93
95. Yıldırım, S.; İşğör, A. (2000): Tiroid Fonksiyon Testleri. İşğör, A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 3: 139-52.
96. Tunçbilek, A. (2000): Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşğör, A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul. 3: 169-175

97. Kaynaroğlu, Z.V (2013): Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek, İ. Temel Cerrahi 4. Baskı. Güneş Kitapevi. Ankara.168:1877-1881
98. Noyek, A.M.; Finkelstein, D.M.; Witterick, I.J.; Kirsh, J.C. (1997): Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SH. Thyroid Disease. 2nd Ed. LippincottRaven. Philadelphia. 9: 135-143.
99. Wilson A. G, O'Mara R.E. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition, Lippincot Raven, Philadelphia. 1997; 8: 113-131.
100. Cibas, E.S.; Ali, S.Z. (2009): The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 19(11):1159-1165
101. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006; 12: 63-102.
102. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, et al. Management of thyroid nodules: A clinicopathological, evidence-based approach. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 1443-9.
103. Jossart GH, Clark OH. Thyroid and parathyroid procedures. Wilmore DW (ed). ACS Surgery Principles and Practice. 1st ed. New York: WebMD Corp; 2002. 621-628
104. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonları. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1523 – 30.
105. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer –Verlag; 1995. 11 – 97
106. Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years experience. Thyroid 1997; 7: 699-704
107. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. Endocr Pract 2004; 10: 276-83.

108. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT
109. Klein M., Picard E., Vignaud J.M. et al. (1999) Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *J. Endocrinol.* 161, 41–49.
110. Klein M., Vignaud J.M., Hennequin V. et al. (2001) Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 656–658.
111. Renuka IV, Saila Bala G, Aparna C, Kumari R, Sumalatha K. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Interpretation and Guidelines in Surgical Treatment. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2012;64(4):305-311. doi:10.1007/s12070-011-0289-4
112. Nagura S, Katoh R, Miyagi E, Shibuya M, Kawaoi A. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-1 (Flt-1) in Graves disease possibly correlated with increased vascular density. *Hum. Pathol.* 2001;32:10–17
113. De la Torre NG, Buley I, Wass JA, Turner HE. Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumour behaviour. *Endocr. Relat. Cancer.* 2006;13:931–944.
114. Makoto Iitaka, Shiro Miura, Kayo Yamanaka, Satomi Kawasaki, Shinji Kitahama, Yoshito Kawakami, Sachiko Kakinuma, Ikurou Oosuga, Seiki Wada, Shigehiro Katayama; Increased Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels and Intrathyroidal Vascular Area in Patients with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 83, Issue 11, 1 November 1998, Pages 3908–3912,
115. Klubo-Gwiezdzinska, Joanna, et al. "The comparison of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with metastatic and non-metastatic thyroid cancer, and patients with nontoxic multinodular goiter." *European journal of endocrinology* 157.4 (2007): 521-527

- 116.Zhou, Zhen-Hu, et al. "Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer." *Medical Principles and Practice* 22.1 (2013): 24-28
- 117.Haytaođlu M. G., Tiroid Nodüllerinden İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Olgularda Nodül İçi ve Serum VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ve VEGFR-1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1) Düzeylerinin Araştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İçi Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2014
- 118.Koukourakis, M. I., Limberis, V., Tentes, I., Kontomanolis, E., Kortsaris, A., Sivridis, E., & Giatromanolaki, A. (2011). Serum VEGF levels and tissue activation of VEGFR2/KDR receptors in patients with breast and gynecologic cancer. *Cytokine*, 53(3), 370-375
- 119.Jebreel, A. E., England, J., Bedford, K., Murphy, J., Karsai, L., & Atkin, S. (2007). Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors expression and microvascular density in benign and malignant thyroid diseases. *International journal of experimental pathology*, 88(4), 271-277.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 09/06/2015
TOPLANTI NO : 2015/04

KARARLAR :

- 18- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2015-45-09/06 Protokol no'lu "Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Preoperatif İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Serum Vaskülerendotelial Büyüme Faktörü İle Postoperatif Patolojik Tanı ve Vaskülerendotelial Büyüme Faktörü Reseptör Düzeylerinin İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı