

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDEN İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ  
YAPILAN OLGULARDA NODÜL İÇİ VE SERUM VEGF(VASCULAR  
ENDOTHELİAL GROWTH FACTOR) VE VEGFR-1 (VASCULAR  
ENDOTHELİAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-1) DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU**

**ZONGULDAK**

**2014**

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDEN İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ  
YAPILAN OLGULARDA NODÜL İÇİ VE SERUM VEGF(VASCULAR  
ENDOTHELİAL GROWTH FACTOR) VE VEGFR-1 (VASCULAR  
ENDOTHELİAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-1) DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU**

**ZONGULDAK**

**2014**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

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

**Tez Başlığı** : Tiroid Nodüllerinden İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Olgularda Nodül İçeriği ve Serum VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ve VEGFR-1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1) Düzeylerinin Araştırılması

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU

**Tez Savunma Tarihi:** 09/03/2014

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

Prof. Dr. Hüseyin ENGİN  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN  
Üye

UYGUNDUR  
09/05/2014

Prof. Dr. Selçuk KEŞER



## ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini bize aktaran gerek bilimsel gerek klinik anlamda gelişimimize katkıda bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Uzmanlarına,

Tezimin tüm aşamalarında destek ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer Doç.Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU'na,

Her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve biricik eşime sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenen, 2012-20-00-05 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Bu tezin yapılmasına Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (28.03.2012/07-5)

Dr. Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU

## ÖZET

**Haytaoğlu 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, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2014.**

Tiroid nodülleri palpasyonla kadınlarda ortalama %10, erkeklerde ise %2 civarında tespit edilmektedir. Sonografi kullanıldığında %50'nin üzerine çıkmaktadır. Tiroid neoplazilerinin fizyopatolojisinde birçok molekül tanımlanmıştır. Özellikle neoplazilerin agresivitesi ve metastazı ile ilişkilendirilen hepatosit büyüme faktörü (HGF), PDGF, EGF, TGF  $\alpha$ , IGF I-II, FGF, TSH, Östrojen, HCG, GH, VIP ve VEGF dir.

Çalışmamızda nodüler tiroid hastalarının nodül içi ve serum VEGF ve VEGFR1 düzeylerini saptanması planlandı. Elde edilen verilerin demografik, klinik, laboratuvar, aspirasyon sitoloji ve histopatoloji bulgularıyla ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Tiroid nodüllü 80 Olgunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek), klinik bulguları, tiroid fonksiyon testlerirutin ultrasonografi ve sintigrafi verileri kaydedildi. Yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası aspirasyon materyalinde ve serumda VEGF ve SVEGFR1 düzeyleri Elisa yöntemi ile bakıldı. Klinik, laboratuvar verileri ve patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.

Yaş arttıkça serum ve nodül VEGFR1 düzeyleri anlamlı bir şekilde yükseldi (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,01$ ). Vücut kitle indeksi arttıkça nodül VEGFR1 düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ( $p=0,004$ ). Serum VEGFR1, VEGF düzeyi arttıkça nodül içi VEGFR1, VEGF düzeyinde de anlamlı artış olduğu gösterildi (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,001$ ). İnce iğne aspirasyonların yedi tanesinin sitolojisi şüpheli veya malign saptandı. Cerrahiye giden olguların %15,7'si malign, %63,2'si nodüler hiperplazi, %21,1'i foliküler adenomdu. Olgular sintigrafik olarak hipoaktif ve hiperaktif şeklinde karşılaştırıldığında. Hiperaktiflerde TSH anlamlı düşük ( $p=0,017$ ), serum VEGF ortalaması anlamlı yükseklikteydi ( $p=0,024$ ). Obez olanlarda TSH anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,014$ ). Normal kilolu olanların nodül içi VEGFR1 düzeyi anlamlı yükseldi ( $p=0,02$ ). Serum VEGFR-1 düzeyi

hipertiroid olgularda ötiroid olgulara göre anlamlı yükseklikte bulundu ( $p < 0,05$ ). Nodül içi VEGFR-1 düzeyi hipertiroidili olgularda ötiroid olgulara göre anlamlı yükseklikteydi ( $p = 0,003$ ). Nodül içi VEGFR1 hipotiroidililerde ötiroidlerle kıyaslandığında anlamlı yüksek bulundu ( $p = 0,016$ ).

Sonuç olarak; Serum VEGF ve SVEGFR1' in tiroid nodül oluşumunda, klinik ve laboratuvar parametreleriyle (yaş, vücut kitle indeksi, fonksiyonel nodül olması) ilişkisinin olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** VEGF, VEGFR1, Tiroid nodülleri

## ABSTRACT

**Haytaoğlu M. G., The Investigation of The Levels of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and VEGFR-1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1) in Serum and Nodule in The Cases Which Have Been Undergone a Fine-Needle Aspiration Biopsy From Thyroid Nodules. Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2014.**

Thyroid nodules are determined by palpation %10 in women approximately %2 in men. When the sonography is used, this rate rise to %50. Several molecules have been identified in the pathophysiology of thyroid neoplasms. In particular, aggressiveness and metastasis of neoplasms associated with the hepatocyte growth factor (HGF), PDGF, EGF, TGF- $\alpha$ , IGF I and II, FGF, TSH, Estrogen, HCG, GH, VEGF, VIP.

In our study, the nodular thyroid patients' levels of VEGF and VEGFR1 in serum and in nodules were planned to be identified.

The clinical findings, thyroid function tests, routine ultrasonography and scintigraphy data and demographic data (age, gender, occupation) of 80 thyroid nodule cases were recorded. The levels of VEGF and SVEGFR1 in aspiration material and serum were measured by Elisa method, after fine-needle aspiration biopsy. The clinical, laboratorial and pathological results were compared.

The levels of VEGFR1 in serum and inside nodules have been shown meaningfully high patients with the increase of age (respectively  $p= 0,008$ ,  $p= 0,01$ ). Additionally, the levels of VEGFR1 inside nodule were decreased in patients with the increase of body mass index ( $p= 0,004$ ). Serum VEGFR1 levels with inside of nodule VEGFR1 have been correlated ( $p= 0,006$ ). Serum VEGF levels with inside of nodule VEGF have been correlated ( $p= 0,001$ ). Seven cases of FNAB were detected suspicious or malignant. 15.7 %, 63.2% and 21.1% of the cases which have been sent to surgery have been detected as, malignant, nodular hyperplasia and follicular adenoma, respectively. When the cases are compared between Hypoactive and hyperactive as scintigraphic, TSH was found significantly lower in hyperactive ( $p= 0,017$ ) and Serum VEGF was shown to be significantly higher in hyperactive ( $p=$

0,024). When the cases are compared with respect to obese and normal weighted patients, TSH was detected significantly higher in obese people ( $p= 0,014$ ). The levels of VEGFR1 in nodule of normal weighted people are detected as significantly high ( $p= 0,02$ ). When the cases were taken as hypothyroidism, euthyroid, hyperthyroidism; SVEGFR-1 levels are detected as significantly high in patients with hyperthyroidism compared to levels of SVEGFR1 euthyroid patients ( $p= <0,05$ ). VEGFR1 levels in nodules were detected as significantly high in patients with hyperthyroidism compared to levels of VEGFR1 euthyroid patients ( $p= 0,003$ ). VEGFR1 levels in nodules with Hypothyroidism were significantly higher than euthyroid patients ( $p= 0,016$ ).

As a result; Serum and nodule VEGF and sVEGFR1 were found related with clinical and laboratory parameters of thyroid nodule formation.

**Key Words:** VEGF, VEGFR-1, Thyroid Nodules



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Neoplazileri.....	3
2.1.1. Nodüler Guatr .....	3
2.1.1.1. Nodüler Guatr Patogenezi ve Onkogenezi.....	4
2.1.1.2. Guatr Oluşumunu Modüle Eden Faktörler.....	6
2.1.2. Anjiyogenezis .....	7
2.1.3. VEGF ve Reseptörleri .....	11
2.2. Tiroid Maligniteleri .....	17
2.3. Tiroid Bezi Patolojilerinde Tanı.....	19
2.3.1. Tiroid Ultrasonografisi .....	19
2.3.2. Tiroid Sintigrafisi .....	21
2.3.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi .....	21
2.3.3.1. Biyopsi Yapılması Gereken Nodüller .....	22
2.4. Histopatolojik Tanı .....	23
2.5. Tedavi .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR .....	43
8. EKLER .....	52
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	52

## SİMGELER VE KISALTMALAR

1.IGF-1	: İnsülin like Growth Factor 1
2.ATP	: Adenozin Trifosfat
3.C-ERB-Aa-2	: Tiroid hormon reseptör A2
4.TRE	: Tiroid Reseptör Elementleri
5.ERB-B2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
6.GF	: Growth factors
7.HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
8.NGF	: Nerve Growth Factor
9.VEGF-A,B,C,D,E,F	: Vascular Endothelial Growth Factor A,B,C,D,E,F
10.VEGFR-1,2,3	: Vascular Endothelial Growth Factor 1,2,3
11.BM	: Bazal Membran
12.LAP	: Lenfadenopati
13.SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
14. Flt-1	: Fms-like tyrosinekinase-1
15.Flk-KDR:	: Fetal Liver Kinase-Kinase Domain Region
16.Flt-4	: Fms-Like Tyrosine Kinase-4
17.IL	: İnterlökin
18.ESM	: Ekstra Selüler Matriks
19.P53	: Protein 53
20.BCL-2	: B Cell Lenfoma 2
21.DAG	: Diaçilgliserol
22.IP3	: Inozitol trifosfat
23.NRP	: Nöropilin
24.NO	: Nitrik Oksit
25.PGI2	: Prostaglandin I2
26. TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
27.T4	: Tiroksin
28. T3	: Triiodotironin
29. MNG	: Multi Nodüler Guatr
30. DNA	: Deoksiribonükleikasit

31.RNA	: Ribonükleikasit
32.TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
33.GH	: Büyüme Hormonu
34.TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
35.LDL	: Low density lipoprotein
36.TR	: Tiroid hormon reseptörleri
37. TRab	: Tiroid reseptör antikoları
38.EGF	: Epidermal growth faktör
39.HGF	: Hepatosit growth faktör
40. m-RNA	: Messenger Ribonükleikasit
41.PDGF	: Platelet derivated growth faktör
42.FGF	: Fibroblast growth faktör
43.VİP	: Vazoaktif intestinal peptid
44.TGF- $\alpha$ , $\beta$	: Transforme edici büyüme faktörleri-alfa,beta
45.BP	: Bağlayıcı proteinler
46. RIA	: Radyoimmunassay
47.cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
48.ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
49.USG	: Ultrasonografi
50.İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
51.MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
52.BT	: Bilgisayarlı Tomografi
53.PTK	: Papiller tiroid karsinom
54.MTK	: Medüller tiroid karsinom
55.MEN	: Multipl endokrin neoplazi
56.anti TG	: Antitiroglobulin antikor
57.anti TPO	: Antitiroid peroksidaz antikor
58.ELISA	: Enzim-linked immunosobent assay
59.VKI	: Vücut kİtle indeksi

## TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Guatr Derecelendirmesi .....	3
Tablo 2: Tiroid Folikül Hücre Proliferasyonu Sinyal Aktarımında Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkileri.....	5
Tablo 3: Anjiyogenik ve Anjiyogenezi Önleyen Faktörler.....	10
Tablo 4: VEGF Reseptörleri, Ligandları ve Etkileri .....	15
Tablo 5: Tiroid Nodülünde Malignite Riski.....	23
Tablo 6: Bethesda Sınıflaması.....	24
Tablo 7: Tiroid Tümörleri Sınıflaması.....	25
Tablo 8: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri .....	27
Tablo 9a: Nodüler Tiroid Hastalıklı Olgulara ait Demografik, Sitolojik ve Laboratuvar Sonuçları.....	31
Tablo 9b: Nodüler Tiroid Hastalıklı Olgulara ait Demografik, Sitolojik ve Laboratuvar Sonuçları.....	32
Tablo 10: Çalışma Grubundaki Bireylere ait Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri.....	33
Tablo 11: Klinik Özellikler ile Laboratuvar Analizlerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 12: Çalışmaya Alınan Olgulara ait İİA Sitolojisi Sonuçları.....	35
Tablo 13: Cerrahiye Giden Olgulara ait Histopatoloji Sonuçları.....	35
Tablo 14: Olgulara ait İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi, Cerrahi İşlem Uygulananlar ile Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 15: Olgulara ait Yaş, VKİ, Nodül Boyutu, Serum ve Nodül İçi VEGF ve VEGFR1 Sonuçlarının Korelasyon Analizi .....	37

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: VEGF Reseptörleri ve İşlevleri .....	14
Şekil 2: Yaş-Nodül İçi VEGFR1 Korelasyon Grafiği ( $r=-0,16$ ; $p=0,147$ ) .....	37
Şekil 3: Vücut Kitle İndeksi- Nodül VEGFR1 ( $r=-0,32$ ; $p=0,004$ ).....	38
Şekil 4: Serum VEGFR1 - Nodül İçi VEGFR1 Korelasyon Grafiği ( $r=0,31$ ; $p=0,006$ )..	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Guatr, klinik olarak tiroid bezinin büyümesi ve genişlemesidir. Fonksiyonel ve yapısal büyüme bir veya birden fazla bölgede olabilir. Tiroid bezindeki büyüme tiroidit, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid neoplazi benzeri nedenler olmadığı takdirde genellikle basit nodüler guatr olarak tanımlanır. Tiroid nodülleri palpasyonla kadınlarda ortalama %10, erkeklerde ise %2 civarında tespit edilmektedir. Sonografi kullanıldığında %50'nin üzerine çıkmaktadır (1). Tiroid neoplazilerinin fizyopatolojisinde birçok molekül tanımlanmıştır. Özellikle neoplazilerin agresivitesi ve metastazı ile ilişkilendirilen hepatosit büyüme faktörü(HGF) , PDGF, EGF, TGF  $\alpha$  ,IGF I-II, FGF, TSH, Östrojen, HCG, GH, VIP ve VEGF dir.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüdür 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.

Endotel hücrelerinde VEGF'nin seçici mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksiste de önemli roller üstlendiği bilinmektedir (2). Anti-apoptotik proteinlerin sentezinin artması veya antiapoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile yeni damar oluşumunda yaşamsal 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  $\alpha$  granüllerinde depo edilir. Bunun yanında VEGF, vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanır ve hemodinamik bir glikoproteindir. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; endotel hücreleri, lökosit, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum, akciğer alveolar hücreleri, renal glomerül visseral epitelium hücreleri, kardiyak myositler, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, Leydig hücreleri, aktive makrofajlar, arteriyolleri çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitelium hücreleri, hepatositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde (Karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) VEGF sentezlenmektedir (11-13).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 liverkinase) ve VEGFR-3/ Flt-4 (fms-like tyrosine kinase 4)dir. Reseptörler ile VEGF'nin 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 arttırıp, 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 diferensiasyonunu sağlar.

Literatür taraması yapıldığında tiroid nodüllerine yönelik klinik, laboratuvar, patolojik verilerle serum ve nodül içi VEGF, VEGFR1 düzeyleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda nodüler tiroid hastalarının nodül içi ve serum VEGF ve VEGFR1 düzeylerini saptanması planlandı. Elde edilen verilerin demografik, klinik, laboratuvar, aspirasyon sitoloji ve histopatoloji bulgularıyla ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Neoplazileri

#### 2.1.1. Nodüler Guatr

Guatr klinik olarak tiroid bezinin büyüyüp, genişlemesi olarak tanımlanır. Fonksiyonel ve yapısal büyüme bir veya birden fazla bölgede olabilir. Tiroid bezindeki büyüme tiroidit, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid malignitesi gibi nedenler olmadığı takdirde genellikle basit nodüler guatr olarak tanımlanır. Tiroid nodülleri palpasyonla kadınlarda ortalama %10, erkeklerde ise %2 civarında tespit edilmektedir. USG kullanıldığında ise bu oran %50'nin üzerine çıkmaktadır(1). Guatr derecelendirilmesi Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1: Guatr Derecelendirmesi (14)**

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

Etiyolojide; genel olarak iyot eksikliği en büyük etkidir. Diğer risk faktörleri ise; sigara kullanımı, doğal guatrojenler, emosyonel stres, ilaç ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir (15). Tiroid nodüllerinin doğal gelişimi tam olarak anlaşılammıştır. Framingham'ın araştırmasında tiroid nodül insidansı yılda %0,1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada atfedilen risk ise yaşam boyunca %5-10 arasında değerlendirilmiştir. Tiroid nodülleri genel olarak 5 tipe ayrılır: Bunlar; Hiperplastik, Neoplastik, Kolloid, Kistik ve Tiroiditik olarak sınıflandırılır.



### 2.1.1.1. Nodüler Guatr Patogenezi ve Onkogenezi

Günümüzde hangi moleküler mekanizmanın tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı veya niçin bu sürecin normal tiroide karsin 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 intrensek ve anormal büyüme potansiyeline tesir edebilir ve bu nedenle nodüler büyüme hızlandırır. En çok kabul edilen hipotez de TSH'nın uzun süreli uyarısının tiroide büyüme yol açtığıdır. Diğer taraftan guatr büyümesinde insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü ve immüoglobulinler de etkili olabilirler (16) (Tablo 2).

Kabul gören diğer bir hipotez de her bir tiroitin büyüme potansiyeli ve fonksiyonundaki heterojenitedir (17). Multinodüler guatrın karakteristik bir özelliği de önemli bir büyüme, yapısal ve işlevsel 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.

Multi nodüler guatrda tiroid nodülleşmesini uyarıcı 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, guanin nükleotid 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 (14). 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 uyarın 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.

Son dönemde yapılan çok sayıda çalışma tiroid hücre büyümesi ve fonksiyonunun fizyolojik kontrolünde trofik faktörler arasında karmaşık bir ağı işaret eder. Bu faktörler etkilerini ikincil mesajcı sistemler aracılığı ile yaparlar. 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 (14).

**Tablo 2: Tiroid Folikül Hücre Proliferasyonu Sinyal Aktarımında Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkileri (14)**

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

### 2.1.1.2. Guatr Oluşumunu Modüle Eden Faktörler

Tiroid stimulan hormon: TSH'nın foliküler hücre fonksiyonlarında ve proliferasyonundaki rolü yoğun bir tartışma konusu olmuştur. 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 guatrda belirgin patolojik rolü geniş olarak kabul edilmiştir (18-19). 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 (19,20).

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 (20).

İyot: Düşük iyot seviyeleri growth stimuluslara tiroid sensitivitesini direk olarak değiştirmektedir. Bu etki muhtemelen iodolipidler gibi organik iyot bileşiklerince oluşturulur ve 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 (20).

Tiroid Growth Stimulan İmmunglobülinler: Tiroid stimulan immunglobülinlerin graves hastalığındaki önemine rağmen non-toksik guatrlarda spesifik tiroid gelişimini stimüle edici immunglobülinlerle ilgili aşikar deliller bulunmamıştır (19).

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

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

### **2.1.2. Anjiyogenezis**

Tümörlerin progrese olmaları için (primer ve metastatik tümörler) oksijen ve beslenme ürünlerini almaları gerekmektedir. Tümörün ihtiyaç duyduğu oksijen ve beslenme ürünlerinin sağlanabilmesi için de anjiogenezisin (neovaskülerizasyon= yenidoamar oluşumu) olması gerekmektedir (21). Tümör kütlesi 2-3 mm çapa kadar gereksinimlerini difüzyon ile karşılar. Ancak tümör bu boyutun üzerine çıktığı zaman tümör ve morfogenezini uyarır. Anjiogenez dinamik ve karışık bir olay olup neovasküler kan akımının sağlanması birbirlerine bağımlı bir seri olay sonucu olur. Anjiogenez 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 (22). 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 angiogenez 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 lenfogiogenezis ile daha yakın ilişkide olduğu bildirilmiştir (23).

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 sonlanmış ve bu embriyolarda defektif vasküler gelişmeler gözlenmiştir (24).

Birçok nonspesifik angiogenik moleküller endotelial hücrelerin büyümesi yanında diğer hücre tiplerinin büyümesinde de rol alır. Bunlar asidik ve bazik fibroblast büyüme faktör (FGF), transforme edici büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kökenli endotelial hücre büyüme faktörü (PD-ECGF), angiogenin, interlokin (IL) -8, makrofaj inflamatuvar protein (MIP), trombosit faktör-4 ve büyüme bağımlı onkogen- $\alpha$ ' dır (25). Bu faktörler sadece tümör hücreleri tarafından değil konakçı stroması tarafından da üretilirler.

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

Lenfoid hücre aracılı angiogenezis: T lenfositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin angiogenezis regulasyonunda rol oynadıkları gösterilmiştir. Melanomda

yoğun inflamatuvar reaksiyonun artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu ve inflamasyonla uyarılmış angiogenezin melanoma progresyonu ve metastazına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (26).

Kolon kanserinde infiltre eden hücrelerin (çoğunlukla makrofaj ve lenfositler) PD-ECGF ekspresyonunun yüksek olduğu ve 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 angiogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Makrofajların neovasküler büyümeye etkileri birkaç mekanizma ile olmaktadır. İlk olarak, makrofaj angiogenez 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 ortamdan bu moleküller potansiyel olarak angiogeniktirler. İkinci mekanizma, makrofajların ESM' i değiştirmeleridir. ESM' in içerdiği endotel hücre şeklini, morfolojisini ve angiogenizisi etkiler (27). Üçüncü mekanizma, angiogenezisi supresse eden maddelerin üretimidir. Makrofajlar angiogenezis inhibitörü olan trombospondin-1' i, retinoik asit ile karşılaşma esnasında salgılamaktadırlar (28).

Tümörlerde angiogenik faktör ekspresyonunun regülasyonu: Tümör hücreleri angiogenik faktörleri devamlı olarak fazlaca ekspresse ederler veya dışardan bir uyarıya cevap olarak ekspresse ederler. Angiogenik faktör ekspresyonu için en güçlü dış uyarı hipoksidir (29). Hipoksinin oluşturduğu uyarının sonunda VEGF artışı olur. Diğer angiogenik cevap oluşturabilecek faktörler de örneğin PD-ECGF, angiogenin ve IL8 hipoksi ile indüklenebilir (30). 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 arttırlar (31).

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

Angiogenezin endojen inhibitörleri: Normal koşullarda angiogenik faktörler (asidik ve bazik FGF, angiogenin, hepatosit büyüme faktörü, IL8, MMP, Plasental büyüme faktörü, plazminojen aktivatörleri trombosit kökenli büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü-B ve VEGF) ile antiangiogenik faktörler (trombospondin-I, angiostatin, endostatin, vazostatin, VEGF inhibitörü, interferon (IF) - $\alpha$ , IF- $\beta$ , IF $\gamma$ , angiopoetin-2 ve antitrombin III fragmenti) denge içindedirler. Tümör anigenezinin başlaması için bu dengenin angiogenik faktörler lehine bozulması gerekmektedir. Angiogenezi uyaran ve inhibe eden faktörler endotel hücreler, stromal hücreler, tümörü infiltre eden lökositler ve tümör hücreleri tarafından üretebilmektedirler. Onkogenlerin ürünleri ve supressör genler de angienez regulasyonunda göre almaktadırlar (32) (Tablo 3).

**Tablo 3: 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- $\alpha$ (Transforme edici büyüme faktör- $\alpha$ )	Trombosit faktör-4 fragmanı
TGF- $\beta$ (Transforme edici büyüme faktör-b)	Prolaktin derivesi
EGF (Epidermal büyüme faktör)	Restin
HGF (Hepatosit büyüme faktör)	Proliferinle ilgili protein
TNF- $\alpha$ (Tümör nekroz faktör- $\alpha$ )	İnterferon- $\alpha$ - $\beta$
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: Vasküler sistemde artış, tümör hücrelerinin dolaşıma geçişlerini arttırdığı gibi muhtemelen metastaz oranını da arttırmaktadır. Bir çok 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 angiogenezi yoğun bir şekilde indükleyen tümör hücreleri dolaşımında 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.

### **2.1.3. VEGF ve Reseptörleri**

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüdür 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 kemotaksisde de önemli roller üstlendiği bilinmektedir (2). Anti-apoptotik proteinlerin sentezinin artması veya antiapoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile yeni damar oluşumunda yaşamsal 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  $\alpha$  granüllerinde depo edilir. Bunun yanında VEGF, vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanır ve hemodinamik bir glikoproteindir. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; endotel hücreleri, lökosit, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum, akciğer alveolar hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, kardiyak myositler, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, Leydig hücreleri, aktive makrofajlar,



arteriyolleri çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, hepatositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde (Karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) VEGF sentezlenmektedir (11-13).

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 (33,34).

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 (34).

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 (35). 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 (36).

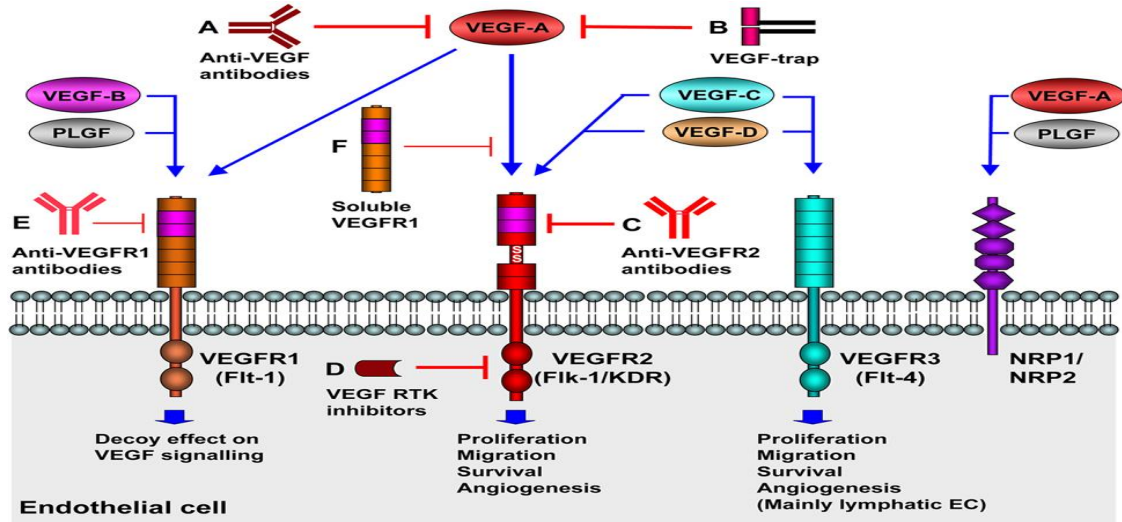
VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; VEGF'nin reseptörü ile birleşmesini takiben reseptöre G proteinleri de bağlanır ve fosfolipaz-C'yi aktifler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) oluşur. DAG, protein kinaz C'yi aktive eder. IP3 de hücre içi kalsiyum seviyesini arttırıp, 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 diferensiasyonunu sağlar. VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını arttırırken, yüksek heparin konsantrasyonun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir (37).

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, buda NRP2 nin VEGFR3 için koreseptör olarak hareket ettiğini düşündürmektedir (38).

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 (39).

**Şekil 1: VEGF Reseptörleri ve İşlevleri**



**Tablo 4: 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 potendir. İntegrin  $\alpha$  ve  $\beta$  subünit proteinlerinin ekspresyonunu ve kollajenaz aktivitesini arttırarak indirek olarak plazminojen aktivatörlerini stimüle eder. VEGF yüksek endotel hücre spesifitesi olan potent bir anjiyogenik faktördür (Tablo 4, Şekil 1).

VEGF endotel hücre proliferasyonunu arttırır, hücre göçünü uyarır ve apoptozisi inhibe eder (40). 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 hücresinin 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 (41) 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 (42). 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 (PGI<sub>2</sub>) sentezini arttırıp, endotel hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek yapmaktadır. VEGF'nin endotel hücrelerinde antitrombojenik ve antiinflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır.

Deneyisel 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 (43-45). 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 bilinmeyen diğer faktörler VEGF üretiminde rol almaktadırlar. VEGF'nin hücresele 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 PGI<sub>2</sub> 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 (46).

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.

## **2.2. Tiroid Maligniteleri**

Çoğu benign özellik göstermesine rağmen, tiroid bezi karsinomları endokrin sistem maligniteleri içinde en yaygın olanıdır. Tiroid nodüllerinde malignite oranı yaklaşık %5'tir (47). Tiroid kanserinin yıllık insidansı 100.000 kadında 3,2 ve 100.000 erkekte 1,3'tür (48). Yapılan birçok otopside hastaların %8- 65'inde tiroid nodülü saptanmıştır. Tiroid nodüllerinin önemi, lokal bası semptomları ve tiroid hiperfonksiyonu olan hastaların yanında bir de tüm tiroid nodüllerinin %4-6,5'inin oluşturduğu tiroid kanserini dışlama ihtiyacı doğurmasındandır (47-49). Tiroid maligniteleri iyi differansiye benign tümörlerden, anaplastik malign kanserlere kadar uzanan geniş bir yelpaze oluşturur. Tiroid maligniteleri tüm malignitelerin %1' ini oluşturur (50).

Papiller kanserler en sık olanıdır. Ailesel predispozisyon papiller kanser' de %5' dir. Tiroid kanser gelişimi, genç ve yaşlı hastalarda daha sıktır, bu nedenle tanılma girişim daha agresif olmalıdır. Nodüler guatr kadınlarda 5-10 kat daha sıktır, ancak tiroid kanser riski genellikle her iki cinste de eşittir. Bu nedenle nodüler guatrı olan erkek hastalarda malignite oluşma ihtimali daha yüksektir. Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü malignite gelişimi riski açısından önemlidir. Tiroid malignitesi genellikle yavaş gelişir, haftalar veya aylar içerisinde büyür. Boyun, çene

veya kulak rahatsızlığı, disfaji, dispne, ses kısıklığı benign tiroid nodüllerinde olduğu gibi tiroid malignitelerinde de görülebilir (51).

Tiroid maligniteleri kadınlarda daha iyi prognozludur. Çocuklardaki tiroid maligniteleri erişkinlere göre genellikle daha agresiftir, ektranodal yayılım, lenf nodu tutulumu veya metastazı daha sıktır ancak prognoz daha iyidir. Tiroid malignitesi genellikle tek soliter nodül şeklinde kendini gösterir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile papiller, medüller, anaplastik kanserler kolaylıkla tanınabildiği gibi, folliküler adenom ve kanserlerde ayırım oldukça zordur ve histolojik inceleme gereklidir. Nükleer atipi varlığı malignite ile eş anlamlıdır. Radioizotop incelemeler genellikle malign lezyonların hipofonksiyone veya soğuk olduğunu gösterir ancak bu bulgu genellikle non-spesifiktir (52).

Papiller tiroid kanseri: Tiroid maligniteleri içerisinde en sık olanıdır. Tüm tiroid malignitelerinin %50-90' ını oluşturur. Genellikle 30-50 yaş arasında görülür. Genellikle 1-4 cm arasındadır, ancak multifokal dominant kitle olmadan da görülebilir. Bunların %95' den fazlası histolojik olarak erken evrededir. Yaşlılarda daha malign ve invaziv bir seyir gösterirler (53). Tiroid fonksiyonlarını genellikle etkilemez. Olguların %90' ı kapsülsüz olup, çevre dokulara invazyon gösterir. İmmünohistokimyasal markerler tanısal açıdan spesifik değildir. Histolojik olarak santral kısmı dens, kollojen içerikli, kalsifikasyon içerebilir. Çoğunlukla kolumnar, bazofilik tümör hücreleri içerir ve damar invazyonu yoktur. Papiller tiroid kanseri olan hastalarda mortalite %5-10 arasında değişir. Tanı anında 50 yaşın üzerinde olan hastalarda, erkeklerde, tümör çapı > 4 cm olanlarda, tiroid içinde veya dışında invaziv karakter gösteren hastalarda ve biyopsilerinde tümör kötü differansiye olan hastalarda prognoz daha kötüdür.

Folliküler tiroid kanseri: Tiroid malignitelerinin %20'sini oluşturur ve hematojen yayılım daha sıktır. En sık 40-50 yaşlarında görülür. Papiller kanserden daha agresiftir, başvuru esnasında hastaların %5-20' sinde uzak metastaz saptanmaktadır (53).

Anaplastik kanserler: Troid malignitelerinin %1-5' ini oluşturur. Genellikle kötü differansiye olup, tipik olarak yaşlı kadınlarda görülür. Hızlı büyümesi lokal veya uzak metastaz yapması bu kanserler açısından tipiktir ve bu hastalarda sıklıkla

daha öncesinden guatr mevcuttur (54). Hastalığa bağlı mortalite %100' e yakındır. Lokal invazyon gösterir ve yüksek sıklıkla akciğer, kemik, beyin metastazı yaparlar.

Medüller tiroid kanseri: Medüller tiroid kanseri, diğer tiroid malignitelerinden parafoliküler-C hücrelerinden köken alması ile ayrılır. Bulky, yumuşak ve gri renkli tümörlerdir. Bazen bilateral olur ve yavaş büyürler. Yayılım ve metastaz paterni folliküler tümörlere benzer, kan damarlarını invaze edip, karaciğer, akciğer, kemik ve üst mediastene yayılabilir (55). Medüller tümörler feokromasitoma ve paratiroid hiperplazisiyle birlikte multiple endokrin neoplazi (MEN) 2A'nın bir komponenti olabilirler ve çoğunlukla kalsitonin sekrete ederler.

### **2.3. Tiroid Bezi Patolojilerinde Tanı**

Fizik muayeneden sonra tiroid nodülü saptanan hastalarda kanser olasılığını dışlamak için çeşitli tanı yöntemlerini kullanmak gerekir. Günümüzde guatrlı hastalarda öncelikli tanı yöntemi olarak USG ve USG eşliğinde İİAB kullanılmaktadır (56, 57). Bilgisayarlı tomografi (BT) multinodüler guatrlı hastalarda çok sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Substernal guatrlarda tiroid bezinin uzanımını belirlemek için ve lokal ileri tiroid kanseri saptanan hastalarda invazyon derecesini ve uzak metastaz olup olmadığını irdelemek için BT kullanılır (58,59). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (60, 61).

#### **2.3.1. Tiroid Ultrasonografisi**

Tiroid bezi sonografik olarak hem transvers hem de sagittal planda incelenir. Tiroid bezi anteriorunda strep kaslar, posteriorunda longus kolli kasları, lateralinde karotid arter ve juguler ven mevcuttur. Sonografik muayeneye tiroid bezi yanısıra lateralde karotid arter ve juguler ven bölgeleri de dahil edilerek juguler zincirde, superiorda submandibuler, inferiorda supraklavikuler lenf nodu büyümeleri gösterilmeye çalışılır (62).



Yenidoğanda bezin uzunluğu 18-20 mm, ön-arka uzunluğu 8-9 mm'dir. Bir yaşında ortalama uzunluk 25 mm, ön-arka uzunluk ise yaklaşık 12-15 mm'dir. Yetişkinlerde ortalama uzunluk 40-60 mm ve ortalama ön-arka uzunluk 13-18 mm'dir. İstmus ortalama kalınlığı 4-6 mm'dir (63). Normal kişilerde lob ön-arka çapının 2 cm'yi geçmemesi gerekir. Genellikle 2,5 cm'nin üzeri hiperplazi olarak kabul edilir (64).

Sonografi, tiroid hacminin hesaplanmasında en doğru bilgileri veren yöntemdir. Tiroid hacim ölçümü, guatr büyüklüğünü, dolayısı ile cerrahi girişim endikasyonunu belirlemede, ayrıca tirotoksikoz tedavisinde kullanılan I131 dozunun hesaplanmasında ve supresyon tedavisine cevabın değerlendirilmesinde faydalı olabilir (65). Normal tiroid bezi homojen, orta-yüksek derecede ekojeniteye sahiptir. Bez ekojenitesinin yüksek olması çoğu olguda fokal kistik veya hipoekoik tiroid lezyonlarının daha kolay tespit edilmesini sağlar (65). Vasküler yapılar her iki kutupta yer alır (66). Parankimi saran kapsül US ile ince bir hiperekoik çizgi olarak sıklıkla ayırt edilir (62). Parankimal paternde zaman zaman heterojeniteye yol açan 2-3 mm'lik kolloidal kolleksiyonla uyumlu alanlar, izole kalsifikasyonlar ve fibrotik doku ile uyumlu hiperekojen fibrotik bantlar bulunabilir (67).

US tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemidir. Tiroid inceleme için 5-12 mHz yüksek frekanslı lineer problar tercih edilir. Yüksek frekanslı ses dalgaları ile tiroid dokusunda yüksek çözünürlük sağlanır. Gönderilen ekoların, yoğunluk ve empedansları değişik olan dokulardan farklı miktarda yansımaları, dokuların farklı ekojenitede görüntü vermesine neden olur (62). Tiroid bezi USG tetkiki son derece kolay olup, hazırlık gerektirmez ve süresi oldukça kısadır. Yöntemin hastaya herhangi bir yan etkisi yoktur. Tiroid USG incelemesi için ilaç kullanımı veya özel hazırlık gerekmez (56). USG, fizik muayenede palpe edilen lezyonların tiroid bezine ait olup olmadığını ve varsa lezyon lokalizasyonunu belirler. Tiroid bezi boyutlarını ve hacmini, çok büyük ve mediastene uzanan tiroid dokusu haricinde, ortaya koyan en hassas radyolojik tanı yöntemidir. Bu nedenle tiroidektomi sonrası takipler için en uygun yöntemdir. Tiroid bezi patolojilerinin diffüz veya nodüler olduğunu ortaya koyar. Nodüler patolojilerde nodül sayısını ve nodüllerin özelliklerini gösterir. USG tiroid bezi incelemesinde duyarlılığı yüksek bir inceleme yöntemi olup, yüksek frekanslı prob (5-12 MHz)

kullanımı ile 3 mm boyutundaki nodüller bile saptanabilir. USG'de tiroid nodüllerinin anatomik özellikleri ve USG karakteristikleri incelenir. Bunlar, nodül iç yapısı (solid, kistik, karışık), ekojenite, nodül kenar özelliği, kalsifikasyon varlığı, periferik hipoekoik halodur (66). USG ileri derecede büyümüş retrosternal uzanım gösteren bezlerde boyut hesaplamada yetersiz olup, benign-malign lezyonları ayırmada sınırlı bilgiler verir. Nodüllerin veya tiroid dokusunun fonksiyonu hakkında bilgi vermez (66).

### **2.3.2. Tiroid Sintigrafisi**

Sintigrafi nodüllerin fonksiyonel olarak aktif olup olmadıklarını gösterir. Radyoizotop olarak kullanılan I-131, I-123, Tc-99 gibi maddeleri tutma derecelerine göre nodüller sıcak (hiperfonksiyonel), ılık (normofonksiyonel) ve soğuk (hipofonksiyonel) olarak sınıflandırılır. Sıcak nodüllerde kanser görülme riski %1'in altında iken, soğuk nodüllerde risk %10-15'e kadar çıkabilir(56).

### **2.3.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

Basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle tiroid nodüllerinin malign-benign ayırımında kullanılması rutin hale gelmiştir. Özellikle US'de malign kriterleri olan nodüllerde US esliğinde İİAB tercih edilir.

Genel popülasyonda tiroid nodülü prevalansının %4-25 olduğu ve bunların %5-10' nun malign olabileceği bildirilmiştir. Tiroid nodüllerin benign-malign ayırımı önemlidir. Böylece gereksiz cerrahi girişimlerden kaçınılır. İİAB sitolojisi bu hastalarda tanısal test olarak önerilir. İİAB' leri, soliter nodül veya multinodüler guatrda dominat nodülden yapılır.

Tiroid İİAB yapılırken, 5-20 mm' lik plastik enjektörler ve 21-27 gouch' luk iğneler kullanılır. Deri alkolle silinir, %1' lik lidokainden 1-2 ml verilerek lokal anestezi uygulanır, iğne dik olarak boynun ön tarafına uygulanır. Negatif basınç yapılır ve kanlı sıvı alındığında basınç azaltılır ve iğne çekilir. Nodül eğer kistik veya bir bölümü kistik ise aspirasyon geri nodülün solid bölümünden yapılmalıdır (68). İİAB örneği aspirasyon yapılmış materyallerde 2 lamda 6 hücre kümesinden daha az

ise yetersizdir. Tanısal kullanılabilirlik %80' dir. İİAB kolay, güvenli, uygulanabilir, cost efektif bir yöntemdir. Burada başarı için, iyi aspirasyon tekniği ve deneyimli sitolojist önemlidir. İİAB sayesinde gereksiz tiroidektomi oranı %50 azalmıştır.

Tiroid nodüllerinde İİAB'sinde en önemli problem alınan materyalin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olabilmesidir. Literatürde yetersiz materyal gelme oranı %10-28.2 değerleri arasında bildirilmektedir (69). İİAB sonucu şüpheli veya tanısal olmayan hastalar operasyona verilebilir. Özellikle folliküler neoplazmlarda İİAB ile benign veya malign ayırımı yapmak oldukça zordur (70). Klinik olarak saptanmayan tiroid nodülleri USG ve İİAB ile değerlendirilebilir.

Fizik muayenede palpe edilemeyen, ancak sadece USG ile saptanabilen tiroid nodülü bulunan 494 kişinin alındığı bir çalışmada; USG ile saptanan nodüllerin boyutları 8 ile 15 mm arasında olup, bu hastaların hepsine İİAB yapılmıştır. 92 hasta yetersiz sitoloji nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Soliter tiroid nodülü olan 195 olgunun 18 (%9,2)' inde, MNG' si olan 207 olgunun 13 (%6,3)' ünde malignite saptanmıştır. Bu çalışmada nodül boyutu 1 cm' den küçük ve 1 cm' den büyük olan hastalar malignite riski bakımından karşılaştırıldığında aralarında fark bulunamamıştır.

Mayo klinikte yapılan başka bir çalışmada ise; nodüler guatr saptanıp biyopsi yapılan 2000 hastalık bir seride, 380 (%19) hastada sitolojik bulgular malignite açısından şüpheli bulunmuş ve bu hastalara tiroidektomi yapılmıştır. Ameliyat edilen bu hastaların %24' ünde malignite saptanmıştır (21). Bir başka çalışmada 179 hasta incelenmiş, İİAB' si yetersiz olan 32 (%18) hastada İİAB tekrarlanmış, tekrarlananlarda ise %4 malignite saptanmıştır. Hastaların 41 (%23)' nde İİAB örneğine göre karar verilememiş, bunların 12 (%28)' sinde cerrahi sonrası malignite teşhisi konulmuştur. İİAB' de genel olarak yetersizlik oranı %18.5-18.8 olarak bildirilmektedir (71).

### **2.3.3.1. Biyopsi Yapılması Gereken Nodüller**

Ultrasonografide 1 cm'den büyük her nodüle biyopsi yapılabilir. Saf kistik nodüllerde biyopsi gereksiz büyükse boşaltılmalı. Multinodüler olguda en büyük nodül ve USG olarak şüpheli diğer nodüllerden alınmalı. Solid ve hipoeoik

nodüllere mutlaka uygulanmalıdır. Metastatik lenf nodu ya da ekstrakapsüler yayılımı düşündüren ultrasonografik özellikleri olan nodüllere de biopsi yapılmalıdır. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde boyuna radyoterapi uygulananlarda, iyonize radyasyona maruz kalanlarda (nükleer kazalar-sızıntılar), birinci derece akrabalarında PTK, MTK veya MEN 2 olanlarda, daha önce kanser nedeniyle tiroid cerrahisi geçirenlerde ve yüksek kalsitonin düzeyi saptananlarda nodül boyutu ne olursa olsun biopsi yapılmalıdır. Risk faktörü olmasa da yine ultrasonografik olarak maligniteyi düşündüren iki veya daha fazla özelliklere sahip nodülü olanlarda da boyut 1 cm'den küçük olsa bile biopsi yapılır. Erişkinlerde sıcak nodüllere biopsi uygulanmamalıdır (72) (Tablo 5).

**Tablo 5: Tiroid Nodülünde Malignite Riski (72)**

Klinik	Fizik Bulgu	Sonografik Özellikler
-Ailede tiroid kanser öyküsü (özellikle medüller ca)	-Sert kıvam -Çevre dokulara fiksasyon -Ses kısıklığı (vokal kord paralizisi)	-Büyük nodül >4 cm -Mikrokalsifikasyon -İntranodüler hipervaskülarite(doppler ile)
-Baş boyun radyasyon hikayesi	-Bölgesel LAP	-Hipoekojenite
-Hızlı büyüyen kitle	-Bası bulguları (disfaji, dispne, öksürük)	-Düzensiz sınır -Kalın inkomplet halo -Bölgesel LAP

#### 2.4. Histopatolojik Tanı

Sitolojik sonuçların başarısı bilgi, deneyim, teknik ekipman ve patoloji açısından standart bir terminoloji geliştirilmesi ile ilişkilidir. Bethesda sınıflaması 6 tanısal grup içerir ve sitolojik analiz açısından faydalıdır (Tablo 6) (73). Tiroid tümörlerinin sınıflandırılması Tablo 7'de gösterilmektedir.

**Tablo 6: Bethesda Sınıflaması (73)**

---

Tiroid sitopatoloji tanımlamalarında Bethesda sınıflaması

---

I-Tanısal olmayan ya da yetersiz

Sadece kist içeriği

Asellüler örnek

Diğer (Periferik kan elemanları, pıhtı vs)

II-Bening

Benign foliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül, vs)

Lenfositik (Hashimoto) tiroidit ile uyumlu (klinik ile değerlendirildiğinde)

Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu

Diğer

III-Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon

IV-Foliküler Neoplazm veya spesifik hurthle hücre (onkositik) tipi ile foliküler neoplazm şüphesi

V-Malignite şüphesi

Papiller karsinom şüphesi

Medüller karsinom şüphesi

Metastatik karsinom şüphesi

Lenfoma şüphesi

Diğer

VI- Malign

Papiller tiroid karsinom

Az diferansiye karsinom

Medüller tiroid karsinom

Andiferansiye (anaplastik) karsinom

Skuamoz hücreli karsinom

Metastatik karsinom

Non-Hodgkin lenfoma

Diğer

---

**Tablo 7: Tiroid Tümörleri Sınıflaması (72)**

TİROİD KARSİNOMLARI	DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ
Papiller karsinom	Teratom
Folikuler karsinom	Primer lenfoma ve plazmositom
Az differansiye karsinom	Ektopik timoma
İndifferansiye (anaplastik) karsinom Meduller karsinom	Anjiosarkom
Skuamoz hücreli karsinom	Duz kas tumorleri
Mukoepidermoid karsinom	Periferik sinir kılıfı tumorleri
Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid	Paraganglioma
Musinoz karsinom	Soliter fibroz tumor
Meduller-folikuler mikst tumor	Foliküler dendritik hücreli tümör
	Langerhans hücreli histiyositozis
TİROİD ADENOMU ve BENZER TÜMÖRLER	SEKONDER (METASTATİK ) TÜMÖRLER
Folikuler adenom	
Mikro/makro/normofolikuler	
Onkositik	
Taşlı yüzük hücreli	
Berrak hücreli	
Lipoadenom	
Atipik adenom	
Hyalinize trabeküler adenom	

## 2.5. Tedavi

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi gerektiren durumlar aşağıda sıralanmıştır (74, 75):

- 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.

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 (75). Yine düşük etkinliği ve olası yan etkileri nedeniyle bu tedaviyi hiç önermeyen otörler de vardır (76).

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 (75). Yine bu durumlarda laser fotokoagülasyon (laser termal ablasyon) tedavi yöntemini kullanan merkezler vardır (77). Ancak bu tedavi yönteminin sonuçları ile ilgili henüz yeterli veri yoktur.

Sitolojik tanıya göre tercih edilen tedavi seçenekleri ve malignite oranları Tablo 8' de gösterilmektedir.

**Tablo 8: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (78)**

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

Bu çalışmamız Mart 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya nodüler guatr nedeniyle müracaat eden ve biyopsi planlanmış 26-82 yaşları arasındaki 80 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların fizik muayeneleri, rutin biyokimyasal incelemeleri, antropometrik ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik verileri, tiroid fonksiyon testleri ile rutin ultrasonografileri ve sintigrafileri çalışma için hazırlanan özel kayıt formlarına kaydedildi.

Hormon ölçümleri ve biyokimyasal analizler, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında serum serbest triiodotiroinin (ST3), serbest tiroksin (ST4), tiroid stimulan hormon (TSH), VEGF-A, SVEGFR-1 düzeyleri çalışılarak yapıldı. Normal sınırları; ST3: 1,8-4,7 pg/ml, ST4: 0,8-2,6 pg/ml, TSH: 0,4-6 mu/ml.

Hastalardan sabah antekubital venden venöz kan örneği alındı. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında kreatinin Rutin Advia 2400 (Siemens Diagnostic, Tarry town, NY, USA) cihazıyla kalorimetrik yöntemle çalışıldı. Hemogram Beckman Coulter 24 parametre kan sayımı cihazıyla lazer okuma sistemiyle çalışıldı. Ayrıca TSH, ST3, ST4 Immulite 2000 cihazında (Siemens Diagnostic, Los Angeles, CA, USA) kemiluminesans yöntemiyle çalışıldı.

Hastaların boy ve kiloları hesaplanarak vücut kitle endeksi çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tiroid ultrasonografileri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında 7,5 mhz problu yüksek rezolusyonlu ultrason cihazı kullanılarak yapıldı.

Tiroid nodülüne ait sonografi bulguları benign ve malignite şüpheli sonografi olarak iki grup şeklinde ele alındı. Ultrasonografik incelemede nodül boyutu 4 cm üzeri olanlar, hipoeoik özellikte olan nodüller, kalın hipoeoik halosu olanlar, mikrokalisifikasyon içerenler, periferel vaskülarizasyonu belirgin olanlar, nodül

sınırları düzensiz olanlar malignite şüpheli sonografi bulguları olarak değerlendirildi. Nodüle ait sonografi bulguları ile laboratuvar hormon tetkikleri karşılaştırıldı. Tiroid sintigrafilerinde nodül özelliklerine bakıldığında, hipoaktif ve hiperaktif nodül olarak iki grup oluşturuldu. Gruplar ile hormon tetkikleri karşılaştırıldı

Hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı.

Hastaların ince iğne aspirasyon biyopsileri yapıldı. Biyopsi sonrasında alınan patolojik preparatlar alkolle fikse edildi. Değerlendirilmesi hastanemiz patoloji laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışma grubunun serum VEGF-A ve SVEGF-R1 düzeyleri ölçülmesi için venöz kan örneği alınarak 5000 devir ile 5 dk santrifüj edildi. Alınan tiroid ince iğne aspirasyon materyalleri de 2000 devir ile 5 dk santrifüj edildi. Eksi 70 derecede derin dondurucuda saklandı. Tüm çalışma grubu serum ve aspirasyon materyalleri toplandıktan sonra Serum ve aspirat VEGF düzeyleri ticari olarak temin edilen Human VEGF-A Platinum ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (eBioscience, Vienna, Austria). Test sonuçları 0.0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 ve 1000 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Çalışmada Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okuması 450 nm'de ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. Testin ölçüm aralığı 0 ile 1000 pg/ml, gün içi tekrarlanabilirliği %6.2, günler arası tekrarlanabilirliği %4.3, analitik duyarlılığı 7.9 pg/ml'dir. Referans aralığı <42.6 pg/ml'dir.

Serum ve aspirat VEGFR düzeyleri ticari olarak temin edilen Human SVEGF-R1 Platinum ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (eBioscience, Vienna, Austria). Test sonuçları 0.0, 0.16, 0.32, 0.63, 1.25, 2.5, 5 ve 10 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Çalışmada Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okuması 450 nm'de ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. Testin ölçüm aralığı 0 ile 10 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği %5.5, günler arası tekrarlanabilirliği %5.1, analitik duyarlılığı 0.03 ng/ml'dir. Referans aralığı 0.42 ng/ml'dir.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı

istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi, sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 9a: Nodüler Tiroid Hastalıklı Olgulara ait Demografik, Sitolojik ve Laboratuvar Sonuçları**

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Bethesda	TSH	ST3	ST4	Serum	Serum	Nodül	Nodül
1	36	Erkek	2,00	3,54	4,55	0,79	22,50	0,15	10,3	0,07
2	58	Kadın	2,00	3,09	5,43	0,87	36,80	0,09	10,2	0,14
3	73	Erkek	4,00	0,80	3,32	0,89	70,30	0,17	39,4	0,14
4	61	Kadın	2,00	0,11	5,13	1,09	78,60	0,17	31,0	0,11
5	68	Kadın	4,00	7,70	3,70	0,89	14,30	0,15	15,5	0,17
6	69	Kadın	4,00	2,44	3,36	0,95	32,30	0,08	11,2	0,13
7	51	Kadın	4,00	4,62	3,32	0,90	92,70	0,14	31,0	0,12
8	42	Kadın	2,00	3,00	3,89	0,91	84,20	0,11	42,1	0,07
9	53	Kadın	2,00	3,70	2,71	0,98	94,40	0,04	47,4	0,03
10	64	Kadın	2,00	5,64	4,50	1,09	17,00	0,10	11,4	0,22
11	57	Kadın	1,00	3,60	3,96	0,90	47,70	0,07	8,1	0,04
12	34	Kadın	2,00	0,45	4,06	0,73	142,50	0,03	63,1	0,13
13	45	Kadın	2,00	3,20	3,64	0,82	41,20	0,05	19,8	0,04
14	49	Kadın	2,00	0,53	3,89	1,18	55,20	0,11	15,5	0,03
15	66	Erkek	2,00	0,02	5,03	1,06	50,60	0,09	35,6	0,09
16	54	Kadın	2,00	0,13	3,14	1,14	28,40	0,38	21,0	0,24
17	78	Kadın	2,00	0,67	3,56	0,67	12,60	0,06	7,1	0,10
18	56	Kadın	2,00	0,75	3,00	0,99	58,80	0,11	18,9	0,10
19	56	Kadın	2,00	0,75	3,00	0,99	52,90	0,09	9,4	0,03
20	47	Erkek	2,00	1,31	4,55	0,91	50,20	0,19	31,9	0,05
21	47	Erkek	2,00	1,31	4,55	0,91	44,60	0,12	10,1	0,03
22	39	Kadın	2,00	0,07	9,08	2,98	40,60	0,11	27,9	0,09
23	66	Kadın	2,00	0,01	4,49	1,65	55,00	0,11	20,2	0,25
24	66	Kadın	2,00	0,01	4,49	1,65	52,80	0,15	27,1	0,11
25	66	Kadın	2,00	0,01	4,49	1,65	56,30	0,14	20,3	0,14
26	59	Kadın	2,00	0,22	4,30	1,13	50,90	0,13	7,9	0,08
27	59	Kadın	2,00	0,43	4,81	1,15	44,90	0,07	27,6	0,06
28	67	Kadın	2,00	0,20	3,20	1,30	44,70	0,11	22,6	0,03
29	52	Kadın	1,00	0,42	3,50	1,10	28,20	0,06	10,8	0,05
30	52	Kadın	1,00	0,42	3,80	1,96	30,10	0,06	7,9	0,03
31	76	Kadın	2,00	0,20	4,88	1,09	11,80	0,10	7,9	0,18
32	63	Kadın	2,00	0,01	4,38	1,59	45,40	0,23	14,8	0,09
33	63	Kadın	2,00	0,01	4,38	1,59	51,90	0,18	36,4	0,13
34	80	Kadın	2,00	0,18	3,20	1,01	23,20	0,08	7,9	0,22
35	56	Erkek	1,00	0,01	3,50	1,30	95,70	0,18	17,4	0,09
36	57	Erkek	2,00	0,18	4,97	0,94	22,80	0,11	20,2	0,11
37	43	Kadın	4,00	9,10	4,94	0,81	80,90	0,11	8,0	0,14
38	43	Kadın	2,00	0,60	4,68	1,12	68,70	0,07	26,3	0,09
39	61	Erkek	1,00	0,90	3,30	1,40	15,10	0,07	7,9	0,08
40	59	Erkek	2,00	0,32	4,52	0,79	35,90	0,12	13,6	0,06
41	51	Kadın	2,00	2,03	3,46	1,62	60,10	0,09	21,1	0,05
42	33	Erkek	1,00	4,00	4,40	0,83	90,20	0,06	14,4	0,03
43	63	Kadın	2,00	0,42	3,70	1,34	23,20	0,03	28,0	0,45
44	81	Kadın	2,00	1,73	3,88	1,03	95,70	0,11	9,7	0,14
45	34	Kadın	2,00	1,36	4,16	1,11	67,50	0,06	11,4	0,10

**Tablo 9b: Nodüler Tiroid Hastalıklı Olgulara ait Demografik, Sitolojik ve Laboratuvar Sonuçları (devamı)**

Hasta numarası	Yaş	Cinsiyet	Bethesda	TSH	ST3	ST4	Serum VEGF	Serum VEGFR1	Nodül VEGF	Nodül VEGFR1
46	65	Kadın	2,00	0,34	3,88	1,03	117,40	0,11	22,7	0,11
47	81	Erkek	2,00	0,01	3,20	1,35	138,70	0,09	10,8	0,25
48	35	Kadın	2,00	0,46	3,40	1,29	51,80	0,10	7,9	0,13
49	35	Kadın	2,00	0,46	3,40	1,29	56,90	0,09	41,2	0,10
50	33	Kadın	2,00	1,32	3,35	0,96	80,10	0,09	10,6	0,06
51	63	Kadın	2,00	0,01	3,36	1,75	53,80	0,13	13,1	0,09
52	39	Kadın	2,00	5,30	3,20	1,10	59,00	0,03	37,3	0,05
53	49	Erkek	2,00	0,89	3,40	1,02	63,90	0,11	29,4	0,20
54	58	Erkek	2,00	0,01	5,03	1,37	77,00	0,05	32,7	0,08
55	82	Erkek	5,00	1,10	3,80	1,05	159,60	0,09	41,3	0,09
56	40	Kadın	2,00	2,33	3,60	0,95	79,80	0,06	48,9	0,06
57	51	Erkek	2,00	21,00	4,23	0,36	169,00	0,08	36,4	0,15
58	49	Kadın	2,00	1,79	3,75	0,88	68,90	0,03	15,3	0,07
59	49	Kadın	2,00	1,79	3,75	0,88	66,30	0,03	10,0	0,07
60	29	Kadın	2,00	0,52	3,93	1,50	70,20	0,03	28,4	0,06
61	36	Kadın	2,00	0,85	3,20	1,26	110,20	0,03	42,7	0,05
62	54	Kadın	2,00	0,21	3,99	1,16	63,10	0,11	8,7	0,18
63	60	Kadın	2,00	3,11	2,61	1,10	106,20	0,13	32,7	0,09
64	51	Kadın	2,00	0,22	3,20	0,91	86,60	0,10	35,1	0,17
65	59	Kadın	2,00	0,91	4,11	0,97	107,50	0,05	29,2	0,05
66	60	Erkek	4,00	5,62	4,21	1,09	74,40	0,13	7,9	0,03
67	35	Kadın	2,00	1,24	5,60	1,13	97,60	0,06	16,9	0,10
68	49	Kadın	2,00	4,58	3,52	0,87	82,70	0,08	39,7	0,70
69	75	Kadın	2,00	0,36	4,07	0,96	109,00	0,13	45,4	0,09
70	67	Kadın	2,00	0,12	3,13	1,04	33,60	0,09	14,4	0,11
71	46	Kadın	2,00	0,84	4,77	1,01	96,60	0,04	10,0	0,12
72	35	Kadın	2,00	2,77	4,30	1,03	54,50	0,06	20,3	0,04
73	61	Kadın	2,00	0,55	3,93	1,03	59,70	0,09	17,2	0,17
74	48	Kadın	2,00	0,01	4,70	0,78	132,10	0,03	27,7	0,07
75	48	Kadın	2,00	0,01	4,70	0,78	115,30	0,06	31,6	0,07
76	50	Erkek	2,00	2,13	4,22	1,00	63,30	0,09	35,1	0,05
77	26	Erkek	2,00	1,25	3,31	0,94	17,80	0,18	26,3	0,32
78	61	Kadın	2,00	0,22	4,11	1,11	40,50	0,03	14,6	0,03
79	42	Kadın	2,00	0,57	3,20	1,14	41,90	0,10	18,9	0,13
80	52	Kadın	2,00	0,12	5,64	1,15	94,00	0,13	35,5	0,15

Çalışmaya alınan nodüler tiroid hastalıklı olgulara ait yaş, cinsiyet, nodüler ait sitolojik özelliklerinin alt grupları, serum VEGF/VEGFR1 ile nodül içi VEGF/VEGFR1 sonuçları tablo 9a,9b 'de gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan olguların 62'si (%77,5) kadın,18'i (%22,5) erkek olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması  $54,1 \pm 13,3$  idi. Vücut kitle indeksi ortalama 27,6 (17, 3-49, 9) saptandı. TSH değerlerine göre %56,3'ü normal aralıkta, %33,7'si TSH'si baskılı, %10'u TSH yüksek saptandı. Serum VEGF ortalama 65,2 pg/ml

saptandı. Nodül içi VEGF ortalama 20,22 pg/ml saptandı. Nodül içi VEGFR1 ortalama 0,09 ng/ml saptandı. Olgularda yaş, VKİ, seum TSH, serbest T4, T3, VEGF, nodül içi VEGF, VEGFR1 değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Serum VEGFR1, Kreatinin, HGB erkeklerde anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p= 0.045, 0.012, 0.002$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10: Çalışma Grubundaki Bireylere ait Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri**

Özellikler	Tüm olgular	Kadın	Erkek	P
		[ n=62 (%77,5) ]	[ n=18 (%22,5) ]	
Yaş (yıl $\pm$ SD)	54,1 $\pm$ 13,3	53,8 $\pm$ 12,9	55,1 $\pm$ 15,0	0,710
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (17,3-49,9)	27,6 $\pm$ (17,3-49,9)	26,85 (20,2-38,1)	0,565
Ötiroidizm(n,%)	45 (56,25)	35 (56,45)	10 (55,55)	
Hipertiroidizm(n,%)	27 (33,75)	21 (33,87)	6 (33,33)	0,984
Hipotiroidizm(n,%)	8 (10)	6 (9,67)	2 (11,11)	
Serum TSH (0,4-4,0 mIU/ml)	1,17 ( 0,42-4,0)	0,88(0,42-3,37)	1,28 (0,8-4,0)	0,216
Serum serbest T4 (ng/dl)	1,03 (0,36-2,98)	1,09 (0,67-2,98)	0,97 (0,36-1,4)	0,136
Serum serbest T3 (pg/ml)	3,91 (2,61-9,08)	3,88 (2,6 -9,1)	4,22 (3,2-5,1)	0,271
Serum VEGF(pg/ml)	65,2 $\pm$ 34,5	63,8 $\pm$ 30,5	70 ( $\pm$ 46,3)	0,501
Serum VEGFR1 (ng/ml)	0,9 (0,03-0,38)	0,9 (0,03-0,38)	0,11 (0,05-0,19)	0,045*
Nodül içi VEGF(pg/ml)	20,22 (7,1-63,1)	20,0 (7,1-63,1)	23,26 (7,9-41,3)	0,645
Nodül içi VEGFR1(ng/ml)	0,09 (0,03-0,7)	0,1 (0,03-0,7)	0,08 (0,03-0,32)	0,560
AKŞ (mg/dl)	101 (75-270)	100 (75-138)	82 (85-270)	0,307
KREATİNİN (mg/dl)	0,9 (0,6-1,3)	0,9 (0,6-1,3)	1,1(0,8-1,3)	0,012*
ALT (mg/dl)	18 (7-105)	18 (8-105)	16(7-45)	0,406
HGB	13,3(10,2-16,4)	13,1(10,3-15)	14(10,2-16,4)	0,002*
TROMBOSİT	240 $\pm$ 42	257 $\pm$ 51	246 $\pm$ 62	0,465

Olgular 45 yaş altı ile 45 yaş ve üzeri olarak alındığında, tek nodüllü ve multinodüler, ultrasonografik olarak benign ve malign olarak karşılaştırıldığında serum TSH, VEGF, VEGFR1, nodül içi VEGF, VEGFR1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11: Klinik Özellikler ile Laboratuvar Analizlerinin Karşılaştırılması**

Klinik ve Laboratuvar Özellikler	TSH (mIU/ml)	Serum VEGF(pg/ml)	Nodül içi VEGF(pg/ml)	Serum VEGFR1(ng/ml)	Nodül içi VEGFR1 (ng/ml)
Yaş (yıl)					
<45 yaş (n=19)	1,25(0,07-9,1)	69,3±29,8	26,28 (7,9-63,1)	0,07(0,03-0,18)	0,09(0,03-0,32)
>45 yaş (n=61)	0,43(0,01-21)	63,9±35,9	19,7(7,1-47,4)	0,1(0,03-0,38)	0,09(0,06-0,7)
p	0,019*	0,312	0,074	0,233	0,374
Tiroid nodül sayısı (n=80)					
Tek(n=13)	1,25(0,02-5,64)	58,9±38,23	26,1±12,44	0,09(0,03-0,18)	0,09(0,03-0,32)
Multinodüler (n=67)	0,57(0,01-21)	66,45±33,87	21,85±12,63	0,09(0,03-0,38)	0,1(0,03-0,7)
p	0,318	0,328	0,733	0,203	0,456
Nodüle ait sonografi bulguları					
Benign sonografi(62)	0,67(0,01-21)	66,1±34,46	22,6±12,65	0,09(0,03-0,38)	0,09(0,03-0,7)
Malignite şüpheli sonografi(18)	0,42(0,01-7,2)	58,35±35,88	22,11±13	0,09(0,06-0,15)	0,14(0,05-0,25)
p	0,507	0,451	0,458	0,976	0,197
Tiroid sintigrafisi					
Hipoaktif(n=36)	0,49(0,01-7,7)	56(11-142)	21±13,5	0,09(0,03-0,19)	0,08(0,03-0,7)
Hiperaktif (n=13)	0,11(0,01-3)	84(22-132)	26±12	0,11(0,03-0,18)	0,09(0,07-0,25)
p	0,017*	0,024*	0,163	0,093	0,301
VKİ					
Normal (55)	0,46(0,01-21)	59(11-169)	20,2(7,1-48,9)	0,09(0,03-0,32)	0,1(0,03-0,7)
Obez (25)	1,31(0,11-9,1)	58(15-142)	19,7(7,9-63,1)	0,09(0,03-0,19)	0,07(0,03-0,45)
p	0,014*	0,934	0,607	0,501	0,02*
TSH					
<0,4 (27)		53,3(11,8-138,7)	20,6(7,9-45,4)	0,11(0,03-0,38)	0,11(0,03-0,25)
0,4-4 (45)		59,9(12,6-159,6)	18,9(7,1-63,1)	0,07(0,03-0,19)	0,07(0,03-0,45)
>4 (8)		77,6(14,3-169)	23,2(7,9-39,7)	0,1(0,03-0,15)	0,14(0,03-0,7)
p		0,8	0,923	0,003*	0,016*
Nodül boyutu					
<10 (26)	0,55(0,01-9,1)	59(11,8-142)	20,2(7,1-63,1)	0,09(0,03-0,38)	0,09(0,03-0,7)
10 ve üzeri (54)	1,1(0,01-21)	55(22-169)	20,24(7,9-41,3)	0,1(0,06-0,19)	0,13(0,03-0,25)
p	0,303	0,891	0,552	0,274	0,388

Olgular sintigrafik olarak hipoaktif ve hiperaktif şeklinde karşılaştırıldığında sVEGFR1, nodül içi VEGF, VEGFR1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hiperaktiflerde TSH anlamlı düşük (p= 0,017), serum VEGF anlamlı yüksek saptandı (p= 0,024) (Tablo 11).

Olgular obez ve normal olarak karşılaştırıldığında serum VEGF, VEGFR1, nodül içi VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Obez olanlarda TSH anlamlı

yüksek saptandı (p=0,014). Normal olanların nodül içi VEGFR1 düzeyi anlamlı yüksek saptandı (p= 0,02) (Tablo 11).

Olgular TSH yüksek, normal, baskılı olarak alındığında sVEGFR1 düzeyi baskılı olgularda normal olgulara göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). Nodül içi VEGFR1 düzeyi baskılı olgularda normal olgulara göre anlamlı yüksek saptandı (p= 0,003). Nodül içi VEGFR1 TSH yüksekler ile normaller kıyaslandığında yükseklerde anlamlı yüksek saptandı (p= 0,016) (Tablo 11).

Olgular nodül boyutuna göre kıyaslandığında serum TSH, VEGF, VEGFR1, nodül içi VEGF, VEGFR1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 11).

İnce iğne aspirasyon sitopatoloji sonuçlarına göre 7 (%8,75) tanesi şüpheli ve malign saptandı. 73 (%91,25) tanesi benign saptandı. Kadın ve erkekler arasında malign ve benign açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 12).

**Tablo 12: Çalışmaya Alınan Olgulara ait İİA Sitolojisi Sonuçları**

	Kadın (n=62)		Erkek (n=18)		Toplam (n=80)
	n	%	n	%	n/%
İnce iğne aspirasyon sitolojisi					
Benign	58	93,5	15	83,3	73(%91,3)
Şüpheli veya malign	4	6,5	3	16,7	7 (%8,7)

Olguların %23,75 'i cerrahiye verildi. Cerrahiye giden olguların %15,7'si malign, %63,2'si nodüler hiperplazi, %21,1'i foliküler adenom saptandı (Tablo 13). Olguların %36,84 İİAB sonucuna göre diğerleri klinik ve görüntüleme özelliklerine göre verildi.

**Tablo 13: Cerrahiye Giden Olgulara ait Histopatoloji Sonuçları**

	Kadın		Erkek		Toplam
	(n,	%)	(n,	%)	(n ,%)
Tiroid cerrahisi yapılanlar	14	73,6	5	26,4	19(23,75)
Histopatoloji					
Foliküler adenom	3	21,4	1	20	4 (%21,1)
Nodüler hiperplazi	8	57,1	4	80	12(63,2)
Diferensiye tiroid kanseri	3	21,4	0	00	3 (15,7)



İnce iğne aspirasyon sitolojisi benign, şüpheli ve malign olarak karşılaştırıldığında serum VEGF, VEGFR1, nodül VEGF, VEGFR1 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Şüpheli ve malign sitolojili olgularda TSH anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,002$ ). Cerrahiye giden hastalarla gitmeyen hastalar karşılaştırıldığında serum TSH, VEGF, VEGFR1, nodül VEGF, VEGFR1 arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14: Olgulara ait İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi, Cerrahi İşlem Uygulananlar ile Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

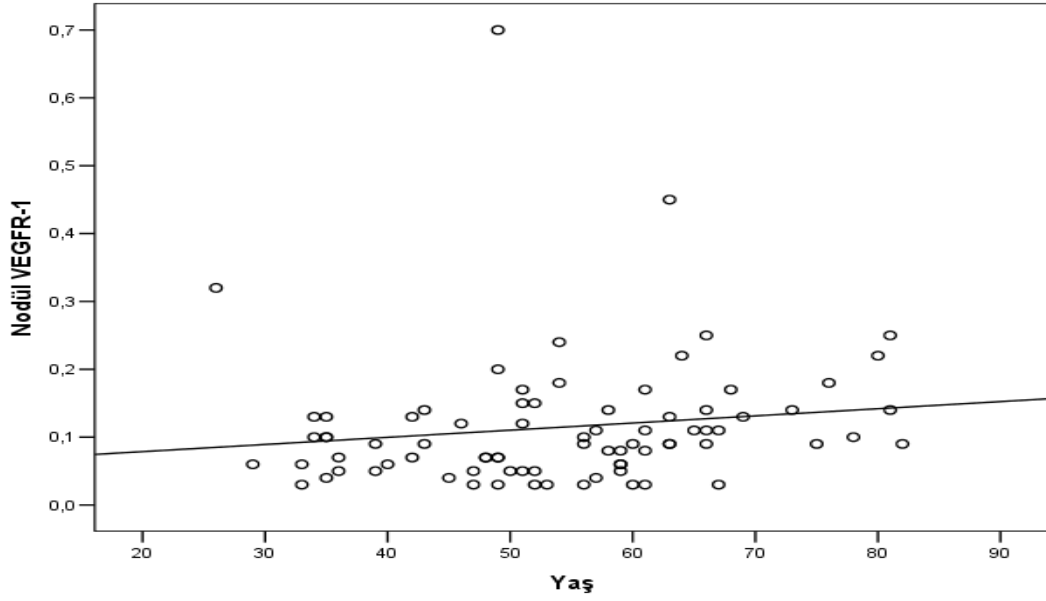
	TSH	Serum VEGF	Nodül içi VEGF	Serum VEGFR-1	Nodül içi VEGFR-1
İnce iğne aspirasyon sitolojisi					
Benign (n=73)	0,53 (0,01-21)	56,9(11,8-169)	39,1(33,7-49,8)	0,09(0,03-0,33)	0,09(0,03-0,7)
Şüpheli ve malign (n=7,%8,7)	4,6 (0,8-9,1)	74,4(14,3-160)	20,2 (7-63)	0,13 (0,08-0,11)	0,13 (0,03-0,17)
p	0,002*	0,512	0,851	0,051	0,290
Cerrahi					
Yok (n=61,%)	0,75(0,01-21)	59(11-169)	18,9(7,1-48,9)	0,09(0,03-0,38)	0,09(0,03-0,7)
Total/subtotal tiroidektomi (n=19, %)	0,52(0,01-9,1)	56(17-142)	26,3(8-63,1)	0,11(0,03-0,17)	0,09 (0,03-0,32)
p	0,217	0,672	0,508	0,750	0,955

Olgularda yaş arttıkça anlamlı bir şekilde serum ( $r=0,29$ ;  $p=0,008$ ) ve nodül VEGFR1 düzeyleri yüksek saptandı ( $r=0,29$ ;  $p=0,01$ ). Olgularda vücut kitle indeksi arttıkça nodül VEGFR-1 düzeyi anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ( $r:-0,32$ ;  $p:0,004$ ). Nodül boyutu ile serum VEGF, VEGFR1, nodül VEGF, VEGFR1 arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Nodül içi VEGF ile nodül içi VEGFR1 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Serum VEGFR1, VEGF düzeyi arttıkça nodül içi VEGFR1, VEGF düzeyinde de anlamlı artış saptandı (sırasıyla  $r=0,31$ ,  $p=0,006$ ,  $r=0,47$ ,  $p=0,001$ ) (Tablo 15) (Şekil 2,3,4).

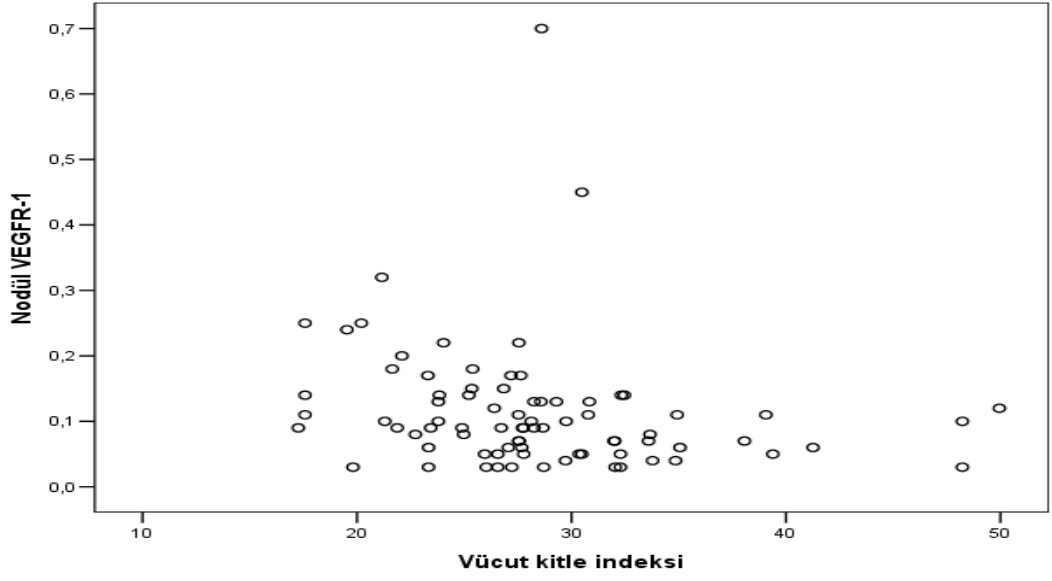
**Tablo 15: Olgulara ait Yaş, VKİ, Nodül Boyutu, Serum ve Nodül İçi VEGF ve VEGFR1 Sonuçlarının Korelasyon Analizi**

Parametreler	Serum VEGF	Nodül içi VEGF	Serum VEGFR1	Nodül içi VEGFR1
Yaş	r=-0,08; p=0,499	r=-0,16; p=0,147	r=0,29; p=0,008*	r=0,29; p=0,01*
VKİ	r=-0,04; p=0,747	r=-0,09; p=0,455	r=-0,06; p=0,618	r=-0,32; p=0,004*
Nodül boyutu	r=-0,03; p=0,777	r=0,05; p=0,653	r=0,1; p=0,384	r=-0,004; p=0,973
Serum VEGF		r=0,47; p=0,001*	r=-0,17; p=0,131	r=-0,04; p=0,696
Nodül içi VEGF				r=0,02; p=0,874
Serum VEGFR-1		r=-0,02 p=0,845		r=0,31; p=0,006*

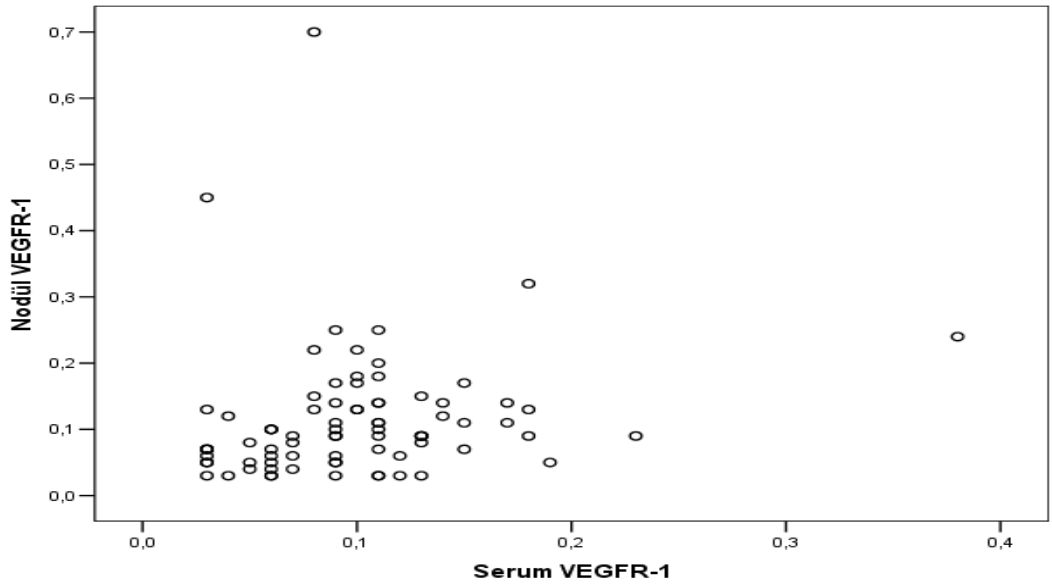
**Şekil 2: Yaş-Nodül İçi VEGFR1 Korelasyon Grafiği (r=-0,16; p=0,147)**



**Şekil 3: Vücut Kitle İndeksi- Nodül VEGFR1 ( $r=-0,32$ ;  $p=0,004$ )**



**Şekil 4: Serum VEGFR1 - Nodül İçi VEGFR1 Korelasyon Grafiği ( $r=0,31$ ;  $p=0,006$ )**



## 5.TARTIŞMA

Anjiyogenezis tiroid foliküler hücrelerin proliferasyonundan önce endotel hücrelerini arttırarak guatr oluşumunda önemli rol oynar (79). Serumda ve intratiroidal vasküler alanda Hashimoto ve Graves'li hastaların VEGF'sinin arttığı saptanmıştır (80). Tiroid tümörleri normal tiroid bezine göre daha vasküler yapıdadır (81). Tiroid malign tümörlerinde mikrovasküler dansite benign tümörlere nazaran artmıştır (82). Mikrovasküler dansite azaldığında daha kötü diferansiasyon, yaşam süresinin azaldığını ve prognozun kötü olduğu gösterilmiştir (83). Papiller ve medüller tiroid karsinomlarda artmış mikrovasküler dansitenin daha kötü prognozlu olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (84). Çalışmalar arasındaki farklılık mikrovasküler dansite ölçümündeki farklılıktan kaynaklanabiliyor olabilir. Foliküler karsinomlu olgularda mikrovasküler dansitenin yüksek olması bu tip tümörün vasküler yolla yayılımı açıklamaktadır (82).

Guatr, büyüyen ve tekrarlayan nodüllerde VEGF arttığından, guatr ve benign adenomlu hastalar arasında anlamlı fark olmadığı düşünülmektedir (85). Gravesli hastaların tiroid bezlerinde tiroisitler tarafından sentezlenen artmış VEGF ve VEGFR gösterilmiş (86). Thiourasil ile hipotiroidi yapılan hastalarda SVEGF ve VEGFR arttığı gösterilmiş (87). Serum VEGFR ile intratiroidal vaskülarite doppler ile karşılaştırıldığında korelasyon saptanmış (88). VEGF ekspresyonu tümörün boyutu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş (3). Foliküler ve papiller tiroid kanserinde artmış VEGF ekspresyonu ile hücre proliferasyonu arasında doğru orantı olduğu gösterilmiş (7). Tirozin kinaz b nin artması VEGF ekspresyonunu düşürerek tümör gelişimini yavaşlattığı gösterilmiş(10). Erişkin ve çocuklardaki papiller ve foliküler tümörlerde artmış VEGF ve VEGFR1 saptanmıştır (3,4). Anaplastik tiroid tümörlerin boyutunun VEGF inhibisyonuyla azaltıldığı gösterilmiş (5). Primer ve metastatik tiroid tümörlerinin VEGF MRNA düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamış (6). Metastatik tiroid tümörlerde metastatik olmayanlara nazaran VEGF düzeyi daha yüksek saptanmıştır (7). Lenfatik yayılımı olan tümörlerde VEGF-C düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiş (3). Papiller tümörler foliküler tümörlerle karşılaştırıldığında VEGF-C ekspresyonunun daha yüksek olduğu saptanmış (4). Papiller tiroid karsinomlu çocuklarda VEGF ekspresyonu azaldığında rekürrens

olmadığı gösterilmiş (4). Tiroid kistlerinin oluşumunda VEGF' nin önemli bir rolü olduğu saptanmış (8). İyi diferansiye metastatik tiroid kanserinde VEGF düzeyi kötü diferansiye metastatik tiroid kanserine karşı anlamlı yüksek saptanmış. RHTSH ile kısa süreli sitümülyasyondan 72 saat sonra VEGF düzeyi ölçüldüğünde anlamlı fark gösterilememiş (9). Nüks eden ve büyüyen tiroid kistleri gerileyen tiroid kistleri ile karşılaştırıldığında nüks ve büyüyenlerde VEGF düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır (10).

Çalışmamıza alınan olguların 62'si kadın, 18'i erkek olarak belirlendi. Kreatinin yüksekliği erkeklerdeki kas kitlesinin daha fazla olmasıyla ilişkilendirildi. Hemoglobin erkeklerde anlamlı yüksekti. Serum VEGFR1 ortalaması erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,045$ ). Literatürde bu konuda bilgi saptanmadı.

Çalışmaya alınan olgular 45 yaş altı ile 45 yaş ve üzeri, tek nodüllü ve multinodüler, ultrasonografik olarak benign ve malign veya şüpheli olarak alındığında serum TSH, VEGF, VEGFR1, nodül içi VEGF, VEGFR1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Şüpheli veya malign görünümlü sonografik özelliği olan olguların değerleri anlamlı yükseklikte bulunmadı. Anlamlı yüksek çıkmamasının nedeni malign tiroid nodüllü olguların az sayıda bulunmasına bağlandı. Ayrıca 45 yaş üstündeki olgularda da serum ve nodül içi VEGF ve VEGFR1 ortalaması açısından farklılık anlamlı değildi. Multinodüler hastalarda SVEGF yüksekliği anlamlı derecede yüksek saptanmadı.

Olgular sintigrafik olarak hipoaktif ve hiperaktif şeklinde karşılaştırıldığında, hiperaktiflerde TSH anlamlı düşük ( $p=0,017$ ), serum VEGF düzeyi anlamlı yükseklikteydi ( $p=0,024$ ). TSH düzeyi anlamlı düşük çıkması nodüllerin toksik özelliğinden kaynaklandı.

Olgular obez ve normal kilolu olarak karşılaştırıldığında obez olanlarda TSH ortalaması anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,014$ ). Hipotiroidi ve obez olguların birlikteliğinden kaynaklandığı düşünüldü. Normal kilolu olanların nodül içi VEGFR1 düzeyi anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,02$ ). Literatürde bununla ilişkili bilgi bulunmadı.

Olgular TSH değerlerine göre TSH yüksek, normal, baskılı olarak alındığında SVEGFR1 düzeyi baskılı olgularda normal olgulara göre anlamlı yükseklikteydi ( $p=0,003$ ). Nodül içi VEGFR1 düzeyi baskılı olgularda normal olgulara göre anlamlı

yüksek bulundu ( $p=0,003$ ). Nodül içi VEGFR1 yüksek TSH' lılar normallerle kıyaslandığında anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,016$ ). Literatürde bununla ilgili bilgi bulunmadı.

Olgular nodül boyutuna göre kıyaslandığında serum TSH, VEGF, VEGFR1, nodül içi VEGF, VEGFR1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Olguların %23,75 'i cerrahiye verilmiştir. Cerrahiye giden olguların %15,7'si malign, %63,2'si nodüler hiperplazi, %21,1'i foliküler adenom saptandı. İnce iğne aspirasyon sitolojisi benign, şüpheli veya malign olarak karşılaştırıldığında serum VEGF, VEGFR1, nodül VEGF, VEGFR1 arasında anlamlı fark bulunmadı. Şüpheli ve malign sitolojili olgularda TSH anlamlı yüksek saptandı. Cerrahiye giden hastalarla gitmeyen hastalar karşılaştırıldığında serum TSH, VEGF, VEGFR1, nodül VEGF, VEGFR1 arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

## 6. SONUÇLAR

Olgularda yaş arttıkça anlamlı bir şekilde serum ve nodül içi VEGFR1 düzeyleri yüksek bulundu.

Serum VEGFR1 düzeyi arttıkça nodül içi VEGFR1 düzeyinde de anlamlı artış göstermiştir.

Serum VEGF artışıyla nodül içi VEGF düzeyindeki artışı belirgindi.

Cerrahiye giden olguların %15,7'si malign, %63,2'si nodüler hiperplazi, %21,1'i foliküler adenom saptandı.

Olgular sintigrafik olarak hipoaktif ve hiperaktif şeklinde karşılaştırıldığında. Hiperaktiflerde TSH anlamlı düşük, serum VEGF anlamlı yüksek olduğu gösterildi.

Olgular obez ve normal olarak karşılaştırıldığında obez olanlarda TSH anlamlı yüksek saptandı. Normal kilolu olanların nodül içi VEGFR1 düzeyi anlamlı yüksek saptandı. Olgularda vücut kitle indeksi arttıkça nodül VEGFR1 düzeyi anlamlı bir şekilde azalmaktaydı.

Olgular hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi olarak alındığında SVEGFR1 düzeyi hipertiroid olgularda ötiroid olgulara göre anlamlı yüksek saptandı. Nodül içi VEGFR1 düzeyi hipertiroidili olgularda ötiroid olgulara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Nodül içi VEGFR1 hipotiroidililerde ötiroidlerle kıyaslandığında anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; Tiroid nodülü bulunan olgularda demografik (yaş), klinik (vücut kitle indeksi, tiroid fonksiyonu) ve laboratuvar (uptake özelliği) parametreleriyle serum VEGF/VEGFR1 ile nodül içi VEGF/VEGFR1 düzeyleri arasında ilişkiler 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. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA, Bongarzone I 1999 Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. Am J Pathol 155:1967–1976
4. Fellmer PT, Sato K, Tanaka R, Okamoto T, Kato Y, Kobayashi M, Shibuya M, Obara T 1999 Vascular endothelial growth factor-C gene expression in papillary and follicular thyroid carcinomas. Surgery 126:1056–1061
5. Belletti B, Ferraro P, Arra C, Baldassarre G, Bruni P, Staibano S, De-Rosa G, Salvatore G, Fusco A, Persico MG, Viglietto G 1999 Modulation of in vivo growth of thyroid tumor-derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene. Oncogene 18: 4860–4869
6. Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, Young DM, Epstein HD, Wong MG, Garcia YK, Min YD, Grossman RF, Siperstein AE, Clark OH 1997 Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. J Clin Endocrinol Metab 82: 3741–3747
7. Klein M, Picard E, Vignaud JM, Marie B, Bresler L, Toussaint B, Weryha G, Duprez A, Leclere J 1999 Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. J Endocrinol 161: 41–49
8. Andrea Hofmann, Alois Gessl, Friedrich Girschele, Clemens Novotny, Oskar Kienast, Anton Taudenherz, Robert Dudczak<sup>1</sup> and Shuren Li, Vascular endothelial growth factor in thyroid cyst fluids, Received June 7, 2006, accepted after revision October 3, 2006, © Springer-Verlag 2007



9. R. M. Tuttle, Martin Fleisher, G. L. Francis, and R. J. Robbin, serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term tsh stimulation, the journal of clinical endocrinology & metabolism 87(4):1737–1742
10. Kanji Sato, Megumi Miyakawa, Noritaka Onoda, Hiroshi Demura, Tetsuji Yamashita, Masakazu Miura, Takeshi Kasajima, Kazuko Yamazaki, and Takao obara, Increased Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor in Cyst Fluid of Enlarging and Recurrent Thyroid Nodules 0021-972X/97/\$03.00/0, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
11. Yamaguchi R et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998; 28: 68-77
12. Monacci W et al. Expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. Am j Physiol. 1993;264:995-1002.
13. Zachary I et al. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. Cardiovasc Res 2001; 49: 568-581
14. Engin Baştürk, Nodüler guatr oluşumunda insülin benzeri büyüme faktörünün rolü; Uzmanlık tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Klinik Sefi: Doç. Dr. Mustafa Öncel, İstanbul; 2007
15. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jan;87(1):112-7.
16. Tezelman S. Nontoksik guatr. Endokrin Cerrahisi. İstanbul Üniversitesi Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2002; 435-45.
17. 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
18. Fletti S, Foti D, Costante G, Rapoport B, Recombinant Human Thyrotropin(TSH) Receptor In a Radioreceptor Assay for the Measurment of TSH Receptor Autoantibodies. J Clin Endocrinal Metab, 72: 5, 1096 -1101,1991.

19. 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
20. 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
21. Folkman J. Rok of angiogenesis intumor grouth and metastasis, semim oncol 2002;6 Suppl 16: 15-8
22. Auerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. Pharmacol Ther 1994; 63: 265- 311
23. Veikkolaa T, Karkkainen M, Claesson Welsh L, Alitalo K. Regulatioof angiogenesis via endothelial growth factor receptors. Cancer Re2000; 60: 203- 12
24. 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
25. Moore BB, Arenberg DA, A ddifor CL, et al. Tumor angiogenesis isregulated by CXC chenokines. J Lab Clin Med 1998; 132: 97- 103
26. Gutman M, Singh RK, Yoon S, et al. Leucocyte-induced angiogenesis and subcutaneous growth of B1 melanoma. Cancer Biother 1994; 9: 163- 70
27. De wever O and Mareel M. Role of dissue stroma in cancer cell invasion. Journal of Pathology 2003; 200: 429-47
28. Lingen MW, Polverini PJ, Bouck N. Retinoic acid induces cells cultured from oral squamous cell carsinomas to become antiangiogeniz. Am J Pathol 1996; 149: 247-58
29. Shweiki D, Tin A, Stoffer D, Kesher E, Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may me diate hypoxia – initiated angiogenesis. Nature 1992; 359: 843-5

30. Biroccio A, Candiloro A, Mottolese M, et al. Bcl – 2 expression and hypoxia synergisti. Cally act to modulate vascular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. *FASEBJ* 2000; 14: 652- 60
31. Fidler I J, Kerbel R S, Ellis L M, Biology of cancer; Angiogenesis. In: De vita VT, Hellman S, Rosenborg SA, eds. *Cancer* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001:137-47
32. Jakobisiak M, Lasek W, Golab J, Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunology letters* 2003; 90: 103- 22
33. Zachary I et al. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 568- 581
34. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000;26;561-569
35. Kliche S et al. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life* 2001; 52: 61- 66
36. Shibuya M. Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1(Flt-1). *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 409- 420
37. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol*1995;146:1029-1039
38. Bielenberga DR, Pettawayb AC, Takashimad S, Klagsbrun M. Neuropilins in neoplasms: Expression, regulation, and function. *Experimental Cell Research* 312 (2006) 584 – 593
39. Soker S, Takashima S, Miao H, Neufeld G., and Klagsbrun M. Neurophilin -1 is expressed by endothelial and tumor cells and an isoform-specific reseptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92: 735- 45
40. Ferrara N, Smyth TD. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18(1):4-25.

41. 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.
42. 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.
43. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol* 2001; 280:1375-C1386.
44. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S and Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9- 22.
45. Lemström KB, Krebs R, Nykänen AI. Vascular endothelial growth factor enhances cardiac allograft arteriosclerosis. *Circulation* 2000; 105: 2524- 2530.
46. Collins, F. S, Guyer, M.S, Chakravarti, A, (1997). Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science*. 278(5343):1580-1
47. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126(3):226-31.
48. Perros P. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. London: Royal
49. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764 -71
50. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol*. 2006 Jul;15(1):33-42.
51. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control*. 2006 Apr;13(2):89-98.
52. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med*. 1995 Dec;99(6):642-50.
53. Liska J, Altanerova V, Galbavy S, Stvrtina S, et al. Thyroid tumors: histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocr Regul*. 2005 Sep;39(3):73-83.

54. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 15;94(8):662-9.
55. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):1003-10.
56. Tuncel E. *Klinik Radyoloji*. Bursa: Günes & Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 72-102.
57. Attie JN. Thyroid cancer: current controversies. In Schein M, Wise L (eds): *Crucial Controversies in Surgery*, Karger Landes Systems. 1998; 215-226.
58. Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. In İsgör A (ed): *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*, 1.baskı, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000; 9: 169- 180.
59. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, *Principles of Surgery*, 7th ed. New York, Mc Graw Hill. 1999; chap. 36: 1661- 1715.
60. Al Salah MS, Al Catan KM. Incidence of carcinoma in multinodular goitre Saudi Arabia. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*.1994; 39: 106-108.
61. Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kisin E, Rosner F. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goitres. *Endocrine Practice*. 2000; 6: 5-7.
62. Rumack CM. *Diagnostic Ultrasound*. Denver: Elsevier Science, 1998:703-729.
63. Clark OH. *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Missouri, The Mosby Company 1985; 196:361–370.
64. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411- 2424.
65. Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. *Ultrasound Quart* 1994;12: 21-43.

66. Urso M, Angelillis L, Ambrosio GB. Vascularization of single thyroid nodule as an indicator malignant neoplasm: a study using echo-color-Doppler. *Ann Ital Med Int* 1996;11: 175-179.
67. Solbiati L, Cioffi V, Ballaratti E. Ultrasonography of the Neck. *Radiol Clin North Am* 1992;30: 941-954.
68. Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: A crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 621-8.83- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.
69. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44- 49.
70. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001 Mar;8(2):92-100.
71. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iaconi P, et al. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Aug;33(6):769-75.
72. Türkiye Endokrin VE Metabolizma Derneği; Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu-2013
73. Adem Karataş, Serdar Giray, Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları, *Ulusal Cerrahi Dergisi*; 2009, Cilt 25, Sayı 3, 092-096
74. 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.
75. Pacini F, Burrioni L, Ciuli C, et al. Management of thyroid nodules: A clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1443-9.

76. 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
77. 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.
78. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167.
79. Wollman SH, Herveg JP, Zeligs JD, Ericson LE 1978 Blood capillary enlargement during the development of thyroid hyperplasia in the rat. *Endocrinology* 103:2306–2314
80. Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, Kawasaki S, Kitahama S, Kawakami Y, Kakinuma S, Oosuga I, Wada S, Katayama S 1998 Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3908–3912
81. Akslen LA, Livolsi VA 2000 Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance. *Hum Pathol* 31: 439–442
82. Segal K, Shpitzer T, Feinmesser M, Stern Y, Feinmesser R 1996 Angiogenesis in follicular tumors of the thyroid. *J Surg Oncol* 63: 95–98
83. Herrmann G, Schumm-Draeger PM, Muller C, Atai E, Wenzel B, Fabian T, Usadel KH, Hubner K 1994 T lymphocytes, CD68-positive cells and vascularisation in thyroid carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 120:651–656
84. Ishiwata T, Iino Y, Takei H, Oyama T, Morishita Y 1998 Tumor angiogenesis as an independent prognostic indicator in human papillary thyroid carcinoma. *Oncol Rep* 5: 1343–1348

85. Wang JF, Milosveski V, Schramek C, Fong GH, Becks GP, Hill DJ 1998 Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function. *J Endocrinol* 157:5–12
86. Viglietto G, Romano A, Manzo G, Chiappetta G, Paoletti I, Califano D, Galati MG, Mauriello V, Bruni P, Lago CT, Fusco A, Persico MG 1997 Upregulation of the angiogenic factors PlGF, VEGF and their receptors (Flt-1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. *Oncogene* 15: 2687–2698
87. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, Demura H, Yamaguchi S, Shibuya M 1995 Stimulation by thyroidstimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest* 96: 1295–1302
88. Shushanov S, Bronstein M, Adelaide J, Jussila L, Tchipsheva T, Jacquemier J, Stavrovskaya A, Birnbaum D, Karamysheva A 2000 VEGF<sub>c</sub> and VEGFR<sub>3</sub> expression in human thyroid pathologies. *Int J Cancer* 86: 47–52



## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 28/03/2012  
TOPLANTI NO : 2012/07

#### KARARLAR :

- 5- ZKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU'nun sorumluluğunda yapılacak olan 2012-52-20/03 Protokol no'lu "Tiroid Nodüllerinden İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Olgularda Nodül İçi ve Serum VEGF1 (vasküler endotelial growth faktör) ve VEGF 1-R (vasküler endotelial growth faktör reseptör) Düzeylerinin Araştırılması" konulu çalışma başlığının "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" olarak değiştirilmesi talebinin Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN  
ZKÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı