



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD KANSERLERİ İLE E-KADERİN β -KATENİN
ARASINDAKİ İLİŞKİ VE E-KADERİN β -KATENİN
DÜZEYİ İLE METASTAZ İLİŞKİSİ**

Dr. Şahin Fahrettin GÜNDOĞDU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alper AKINOĞLU

ADANA - 2011



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD KANSERLERİ İLE E-KADERİN β -KATENİN
ARASINDAKİ İLİŞKİ VE E-KADERİN β -KATENİN
DÜZEYİ İLE METASTAZ İLİŞKİSİ**

Dr. Şahin Fahrettin GÜNDOĞDU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alper AKINOĞLU

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ADANA - 2011

TEŞEKKÜR

- Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. U.Emin ERKOÇAK, Prof. Dr. Dilaver AĞDEMİR, Prof. Dr. Ali ALPARSLAN, Prof. Dr. Hüsnü SÖNMEZ, Prof. Dr. Yalçın KEKEÇ, Prof. Dr. Haluk DEMİRYÜREK, Prof. Dr. Ömer ALABAZ, Prof. Dr. Orhan DEMİRCAN, Doç. Dr. Gürhan SAKMAN, Doç. Dr. Cem Kaan PARSAK, Yrd. Doç. Dr. A. Tolga AKÇAM, Yrd. Doç. Dr. Abdullah ÜLKÜ, Uz. Dr. Orçun YALAV'a

- Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Alper AKINOĞLU'na ve tezimin patoloji aşamasında sonsuz katkıları olan Doç. Dr. Aysun UGUZ'a

- Bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gülsah SEYDAOĞLU'na, yüksek lisans öğrencisi Zeynep ÇAM'a,

- İmmünohistokimya ve PCR aşamalarında özverili çalışmalarını için Biyolog Demet ARAS ve teknisyen Kezban BOSTANER'e,

- Patoloji laboratuvarında tezimin her aşamasında yardım eden patoloji teknik elemanlarına, Genel cerrahi rapor-bölüm sekreterlerimize ve tüm bölüm çalışanlarına,

- Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma,

- Verdiği destek için eşime, bu günlere gelmemi sağlayan aileme neşe kaynağım oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şahin Fahrettin GÜNDOĞDU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VI
ABSTRACT and KEY WORDS	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Histoloji	2
2.3. Embriyoloji	3
2.4. Anatomi	4
2.5. Fizyoloji	6
2.5.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonlar	6
2.5.2. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonların Regülasyonu	8
2.5.3. Tiroid Hormonu ve Metabolizması	10
2.5.4. Tiroid Hormonunun Doku ve Organlara Olan Etkisi	14
2.6. Tanı Yöntemleri	16
2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler	16
2.6.2. Tiroid Görüntüleme Testleri	18
2.6.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS)	19
2.7. Tiroid Tümörleri	20
2.7.1. Katenin	26
2.7.2. E-Kaderin	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İmmünohistokimya	30
3.2. PCR Yöntemi	31
3.3. Değerlendirme	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları	37
4.2. PCR ile β -katenin Mutasyonu	40
4.3. E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları	43
4.4. Sağkalım Sonuçları	45
5. TARTIŞMA	46
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Tiroid Hormonu Yapım Aşamaları	13
Tablo 2. Ötiroidli Hastalarda Yanlış Total Tiroksin Değerlerine Neden Olan Durumlar	17
Tablo 3. Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması	21
Tablo 4. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Evrelemesi (Tüm tiroid kanserler için).....	22
Tablo 5. Papiller Tiroid Kanseri Etiyolojisinde Rolü Olduğu Öne Sürülen Faktörler.....	23
Tablo 6. β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları; β -katenin Boyanma Dereceleri (BKBD) ve β -Katenin Boyanma Paternleri (BKBP) Tümör Diferansiyasyonu Azaldıkça Azalmaktadır.....	38
Tablo 7. β -katenin Mutasyonu ile Kanser Çeşidi Arasındaki İlişki	41
Tablo 8. E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları	43

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi	5
Şekil 2. Tiroid hormonu biyosentezi	8
Şekil 3. Tiroid hormonu regülasyonu	10
Şekil 4. E-kaderin sinyal yolu	29
Şekil 5. Papiller karsinom β -katenin ile (++) boyanma	39
Şekil 6. Foliküler karsinom β -katenin ile (+) boyanma	39
Şekil 7. Az diferansiye tm karsinom β -katenin ile (-) boyanma	40
Şekil 8. Agaroz jelle yürütülen β -globin PCR görüntüsü, 1 kuyu Marker (100 bp), 2 kuyu negatif kontrol, 3 kuyu pozitif kontrol (268 bp) , 4-5-6-7-8 kuyu pozitif ol	41
Şekil 9. PAGE (Poliakrilamide jel elektroforezle) yürütülen β -katenin (CTNNB1) mutasyonu PCR görüntüsü, 1 kuyu Marker (100 bp), 2 kuyu negatif kontrol, 3 kuyu pozitif kontrol (200 bp), 4-5-6-7-8-9 kuyu pozitif olgu, 10 kuyu negatif olgu	42
Şekil 10. Agaroz jelle yürütülen β -katenin (CTNNB1) mutasyonu PCR görüntüsü, 1 kuyu Marker (100 bp), 2 kuyu negatif kontrol, 3 kuyu pozitif kontrol (200 bp) , 4-5-6-7 kuyu pozitif olgu, 8 kuyu negatif hasta	42
Şekil 11. Papiller karsinom (++) E-kaderin ile boyanma	44
Şekil 12. Papiller karsinom (+) E-kaderin ile boyanma	44
Şekil 13. Az diferansiye karsinom E-kaderin ile (-) boyanma	45

KISALTMA LİSTESİ

ATC	: Anaplastik Tiroid Kanseri
BKBD	: β -Katenin Boyanma Derecesi
BKBP	: β -Katenin boyanma Paterni
EKBD	: E-Kaderin boyanma Derecesi
EKBP	: E-Kaderi Boyanma Paterni
PCR	: Polimer zincir Reaksiyonu
APUD	: Amin Precursor Uptake Decarboxylase
MEN	: Mulple Endokrin Neoplazi
HE	: Hematoksilen Eozin
AJCC	: American Joint Comittee on Cancer

ÖZET

Tiroid Kanserleri ile E-kaderin β -katenin Arasındaki İlişki ve E-kaderin β -katenin Düzeyi ile Metastaz İlişkisi

Amaç: Tiroid kanserleri tüm kanser olgularının yaklaşık % 1 kadarını oluşturmasına karşın endokrin sistemde en fazla görülen kanserdir. Çalışmamızda 100 tiroid kanseri olgusu değerlendirildi. Bunlardan 33'ü papiller kanser, 42'i papiller kanser foliküler varyant, 20'i foliküler karsinom, 5'i az diferansiye tümörlü hastalardı. Foliküler kanserli olan hastaları minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak ayırdı. Foliküler kanserlerden 12 minimal invaziv, 8 hasta yaygın invazivdi. Tüm olgular PCR ve immünohistokimyasal metodlar kullanılarak incelendi. PCR da β -katenin mutasyonu olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metod: İmmünohistokimyasal incelemede tüm preparatlar E kadherin ve β -katenin boyaları ile boyandı. Az diferansiye tümörler incelenirken aynı preparatın iyi diferansiye alanların da güçlü boyanma gözlenirken, kötü diferansiye alanlarda hiç boyanma gözlemlenmemiştir.

Bulgular: β -katenin (CTNNB1) gen mutasyonu tüm olguların 44 (% 44,0) tanesinde pozitif bulunmuştur. Kanser çeşidi ile PCR'da bulunan mutasyonu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Boyun diseksiyonu yapılmış olan hastaların 4 (% 40,0)'ünde β -katenin (CTNNB1) gen mutasyonu pozitif olup, yapılmayan hastaların 40 (% 44,4)'ında pozitifdir. Bunlar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

İyi diferansiye tümörlerden kötü diferansiye tümörlere doğru gidildikçe E-kadherin ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. E-kadherin ve β -katenin kompleksinde gelişen dengesizlik iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere dönüşümünde rol oynamakta ve aynı zamanda bölgesel lenf nodu metastazı gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Sonuç: E-kadherin/ β katenin kompleksini spesifik olarak hedefleyen antikanser ajanlar geliştirilmektedir ve bu ajanlar az diferansiye tiroid kanseri tedavisi için de araştırılmalıdır. Böylelikle ölümcül malignitesi olan hastalar için bir tedavi umudu olabilir.

Anahtar Kelimeler: E-kadherin, β katenin, Tiroid Kanseri, CTNNB1 gen mutasyonu

ABSTRACT

The Relationship Between Thyroid Cancer and E-cadherin/ β -catenin and the Quantity of E-cadherin/ β -catenin and Metastasis

Aim: Thyroid cancers are nearly %1 of all cancer cases although it's the most common cancer of the endocrine system. In our study 100 cases of thyroid cancer were reviewed. Among these cases, there were 33 papillary carcinoma, 42 follicular variant of papillary carcinoma, 20 follicular carcinoma and 5 low differentiated carcinoma patients. Follicular carcinoma patients were divided into minimally invasive and widely invasive groups. 12 of these cases were minimally invasive, while 8 cases were widely invasive. All of the cases were analysed with PCR and immunohistochemical methods. B-catenin mutation was studied with PCR.

Material and Method: All the preparates are stained with E-cadherin and β -catenin for immunohistochemical studies. When low differentiated carcinomas are observed, well differentiated areas of same preparates were intensely stained but poor differentiated areas were unstained.

In % 4 of all cases, β -catenin (CTNNB1) gene mutation was detected. There was no relationship between the type of cancer and the mutation found in PCR. In 4 (40.0%) patients with modified neck dissection and in 40 (44.4%) patients with neck undissection, β -catenin (CTNNB1) gene mutation was detected positive. There was no significant difference between these two groups.

Results: A decrease in the expression of E-cadherine was observed when we go through well differentiated tumors to poorly differentiated tumors. Imbalance between E-cadherin and β -catenin has an important role in the transformation from well differentiated carcinomas to poorly differentiated carcinomas and also promote regional lymph nodes metastasis.

Conclusion: As a conclusion anticancer agents that specifically target E-cadherin/ β -catenin currently are under development and should be investigated as therapy for poorly differentiated thyroid carcinomas because they may offer hope for the treatment of individuals diagnosed with this fatal thyroid malignancy.

Key Words: E-cadherin, β -cadhenin, Thyroid Carcinoma, CTNNB1 gene mutation.

1. GİRİŞ

Ülkemizde tiroid patolojisi % 7 oranında saptanmış, bunun % 50'sini nodüler guatr oluşturmaktadır. İyot yetersizliğinin tiroid patolojisini arttırdığı bir gerçektir. Dünyanın farklı bölgelerinde tiroid patolojileri farklılık göstermektedir.

Tiroid kanserleri, yavaş ilerleyen tümörler olup klinikte görülen kanserlerin % 1 kadarını oluştururlar. ¹ Genelde hayatta kalım süresi iyi olmakla birlikte, tüm endokrin organ kanserlerinden daha çok ölüme sebep olurlar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Guatr hastalığı (Latince boğaz anlamındaki ‘guttur’ sözcüğünden), tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, M.Ö. 2000’den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir.²

Galenus (M.S.160-200) guddeyi tarif etmiştir; Vaselus (1545) bunu tiroid olarak adlandırmıştır.

Tiroid terimi Grekçe’deki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. İlk olarak bu bezi Galen (Galenos M.S.129-198) tarif etmiştir. Tiroid ismi ise 1656 yılında Adenographia adlı eserinde Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır.³ Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişimi Egina’lı Paulus gerçekleştirmiştir.⁴

19. yüzyıla kadar tiroid hastalarının tanı ve tedavisinde büyük bir ilerleme görülmemiştir. Bern Üniversitesinden Theoder Kocher tarafından tiroid cerrahisi ile ilgili tıp literatüründe ilk büyük eser 1878 yılında yazılmıştır.⁴

Patolojik anatominin gelişmediği çağlarda tüm tiroid kanserleri “sarkomatoz dejenerasyon” olarak isimlendirilmiştir. İlk olarak 1862 yılında Paris’te Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur. 1932 yılında soliter nodul ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır.⁴

Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır.²

2.2. Histoloji

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibroz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3x10⁶ follikül içerir. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lumeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel

ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir.

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hurthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal Follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır.⁵

2.3. Embriyoloji

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen caecum adını alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lumeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar.⁶

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

Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur.⁶⁻⁸ Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; kaudal ve medial bölgelere

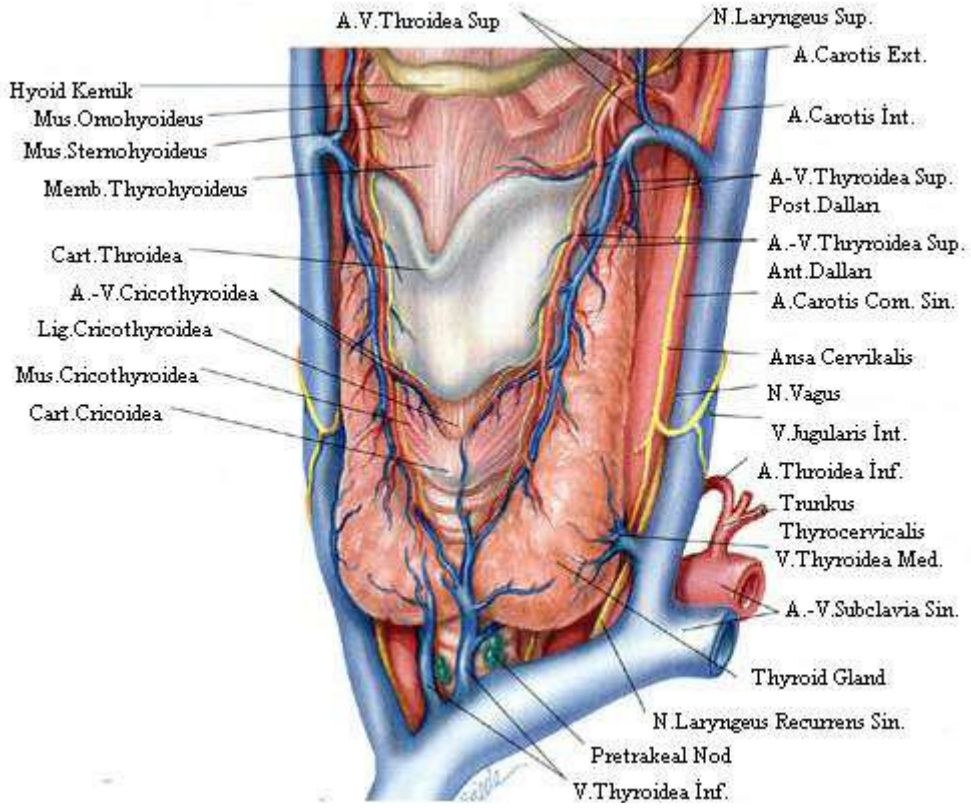
doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner. ⁶⁻⁸

Tiroid kaudale doğru inerken, Divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar. ⁶⁻¹⁰ Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroidde foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onuncu haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroidteki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır. ⁶⁻⁹

2.4. Anatomi

Normal tiroid bezi, açık kahverengi, sert, 15-20 gram ağırlığındadır. Ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Üstte tiroid kıkırdağına kadar uzanırlar. İnsanların %80'inde bu yapılara ilave olarak; istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Genellikle orta hattın biraz solunda ve tiroid kıkırdağına kadar uzanır. ¹¹

Her bir lob trakea lateralinde yer alır; süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior suspansuar ligaman (Berry ligamanı), aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır ve rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır. ¹¹⁻¹³



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi²

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroid larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında; larinkle birlikte yukarı hareket eder.^{2,12,13}

Bezin kanlanması superior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Superior tiroidal arter, bifurkasyonun hemen üzerinden eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Bu bölgede superior laringeal sinir artere paralel seyrederek. Tiroidin üst polü düzeyinde arter ön ve arka dallara ayrılır. Arka daldan çıkan küçük bir arter ise üst paratiroidi besler. İnférieur tiroidal arter genellikle truncus tirocervicalis'ten, nadiren subklavian arterden köken alır.

Tiroidin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur.⁵

Lenfatik drenaj subkapsuler bir pleksus aracılığı ile parakapsuler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekurren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur.

İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür .¹⁴

İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren laringeal sinirler larinksin intrinsek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizisi meydana gelmektedir. Rekürren sinir trakeosefagial olukta seyredir.⁵

Superior laringeal sinir, gangliyon nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar. Öne ve aşağı doğru ilerleyerek larinkse yaklaşıncı internal ve dış eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir¹⁵.

2.5. Fizyoloji

2.5.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonlar

TRH (Tirotropin Releasing Hormon):

TRH, hipotalamustan gerektiğinde, venler aracılığı ile hipofize iletilir. TRH hipofizde, TSH salgılayan tirotrof hücre membranlarındaki spesifik reseptörlere tutunarak, tirotrofların içine çok miktarda kalsiyum iyonunun girmesine ve sitoplazmada ikinci mesenger olarak görev yapan, fosfatidilinositol ürünlerinde artmaya neden olur. Bu etkiler altında kalan tirotrof’lar sitoplazmalarında depoladıkları TSH’yi dolaşıma salarlar. TRH, yalnız TSH salgılatmakla kalmaz aynı zamanda TSH sentezini de hızlandırır.

Bir süre sonra, TRH tarafından uyarılmakta olan tirotrofların, TRH spesifik membran reseptörlerinde, down regülasyon gelişir, reseptör sayısı azalır ve TRH etkinliğini önemli ölçüde kaybeder.

TSH (Tiroid Stimulating Hormon):

Bu molekül alfa ve beta olmak üzere iki peptid ünitesinden oluşmuştur. Bu peptidleri farklı kromozomlarda yer alan iki ayrı gen şifreler. TSH etkinliğini kendi

reseptörlerine tutunarak gösterir. G-protein-bağlayan bu reseptörler geniş bir aile oluştururlar. Bu reseptörlerde “yedi transmembran segmenti, üç ekstraselüler spiral, üç intraselüler spiral, bir ekstraselüler amino terminali ve bir intrasitoplazmik karboksi terminali” vardır.

Tirotropin reseptörü hücre içinde, stimülatör bir protein olan guanin-nükleotid-bağlayan proteinin alfa subünitesi (Gs-alfa) ile birleşme eğilimi gösterir. Gs-alfa, adenilat siklazi aktive eder ve cAMP birikimini sağlar.

TSH reseptör proteini TSH bu reseptöre tutunarak folikül hücresi içine girer.

TSH yoğunluğunun yüksek olduğu durumlarda, reseptör, Gs-alfanın diğer subüniteleriyle birleşebilir ve fosfolipaz C'nin aktivasyonuna katılabilir.

Tirotropin reseptörlerinin uyarılması sonucunda hücre içinde artan cAMP, bu hücrelerin iyotu tutmasını stimüle eder. Bu arada fosfatidilinositol sistemi etkilenir ve bir dizi tepkime sonucu tiroid hormon sentezi uyarılır. cAMP patikasının aralıksız uyarılması tiroid hiperplazisine ve hipertiroidizme yol açar.

TSH'nin etkisi altında olan normal tiroidde kolloid, folikül lümeninden, folikül hücrelerine T₄, T₃-Tiroglobülin kompleksi olarak, damlacıklar şeklinde absorbe edilir ve buna uygun bir oranda, bezin kandan iyot alımı ve peroksidaz etkinliği artar. Başka bir deyişle, tiroid hormonlarının yapısına girerek kolloidden ayrılan iyodun yerini tiroid, kandan çektiği iyotla doldurmaktadır.

TSH ayrıca tiroid içindeki glukoz oksidasyonunu da artırır. Bunun peroksidaz enzimlerinin etkinlik göstermesi için gerekli olduğuna inanılmaktadır. TSH'nin etkisi altına giren tiroidde, bir kaç saat içinde, protein, fosfolipid ve nükleik asit sentezi artar. TSH'nin tiroid büyütücü mekanizması bu süreçlerle açıklanabilir.

gerçekleştirilir. Kan düzeyi artan tiroid hormonu hipofizde, tirotroflarin TRH'ya olan yanıtını azaltır.

Plazma tiroid hormonu düzeyinin azalması durumunda ise, TRH'ya olan duyarlılık ve tirotroflarda TSH sentezi artar, bir kaç dakika içinde, serum tiroid hormon düzeyi yükselmeye başlar.

Bu negatif geri tepme sürecinde etkinlik gösteren tiroid hormonu T3'dür. T3, tirotroflara direkt olarak kandan geçerek ulaşır. Tirotroflara penetre olmayı başaran T4 ise, önce sitoplazmada "hipofize özgü" "tip-2 5"-deiyodinaze enzimi tarafından T3'e çevrilir.

TSH salgılanmasını inhibe eden ve azaltan diğer hormonlar da vardır. Bunlardan dopamin¹⁶ ve somatostatin,¹⁷ TSH sentezini inhibe eder, kortizon ve büyüme hormonu ise sadece azaltır.

Total açlık sırasında, TSH'nin TRH'ya olan yanıtında ve belki de TRH salgılanmasında, azalmalar olmaktadır. Bu durum kendini plazma T3 düzeyinde düşme ve bazal metabolizmada azalma olarak göstermektedir

Aşırı kalori alma durumunda ise, TSH ve T4 düzeylerinde artma olmakta, bazal metabolizma hızlanmaktadır.

Tiroid hormonu regülasyonuna katılan diğer etkenler:

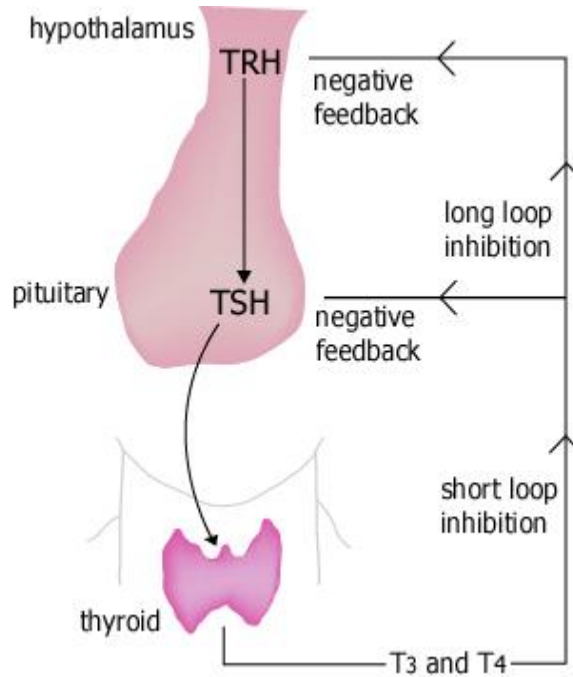
Sempatik sinir sisteminin tiroid regülasyonundaki rolü: Sempatik sistemin tiroid fonksiyonlarını artırdığı saptanmıştır.¹⁸ Peptiderjik regülasyon: Regülatör nöropeptidlerin sempatik ve parasempatik sinirlere eşlik ettiği ve onların fonksiyonlarının modülasyonuna katılmaktadır.^{19,20} Nitrinerjik regülasyon: Nitrik oksidin tiroid fonksiyonlarının regülasyonunda bir rolü olduğu anlaşılmıştır.²² Parakrin tiroid peptidleri: Tiroid C-hücrelerinin çeşitli peptidler sentez edip, salgılanır.²³ Parakrin etki, bir hücrenin salgılarıyla lokal olarak yalnız kendi çevresindeki hücrelerin etkinliğini modifiye etmesidir.

Hava ısısı tiroid hormon salgılanmasını etkiler. Soğuğa maruz kalan insanlarda dolaşımdaki serbest T4'de hafif bir azalma olduğu saptanmıştır.²⁴ Sıcığın etkisi daha az belirlidir. Sıcak ortamda tiroidin I131 uptakeinde azalma olduğu dikkati çekmiştir.²⁵

Yüksekliğin serum total T4, T3 ve serbest T4 düzeylerinin artmasına neden olduğu, ancak serbest T3 düzeyinin değişmediği bildirilmiştir²⁶.

Ağırlıksızlığın etkisi: 8-13 gün süren uzay uçuşlarında, serum total T4 ve serbest T4 indeksi artmaktadır. ²⁷

Egzersiz kadın ve erkeklerde, tiroid ve hipofiz hormonlarına olan etkisi oldukça farklıdır. 3-5 saatlik bisiklet egzersizinde, artan enerji gereksinimi karşılanmazsa, serum T3 düzeyi düşmekte ve rT3 düzeyi artmaktadır. ²⁸ Atletik erkeklerde serbest ve total T4 ve T3 düzeyleri ile TSH fazla değişmemekte, kadınlarda ise, bu değerlerin tümü düşmektedir. Yüksek derecede atletik etkinlik gösteren kadınlarda, hipotalamik-hipofizer-ovarian disfonksiyonla birlikte, TRH'nin TSH'yi stimüle edici etkisi azalmaktadır. ²⁹



Şekil 3. Tiroid hormonu regülasyonu ²⁹

2.5.3. Tiroid Hormonu ve Metabolizması

Tiroid hormonu metabolizmasında en önemli etmen vücuda giren iyottur. Günlük minimum iyot gereksinimi 80 mikro gram'dır. Diyetle alınan inorganik iyot, midede redüksüyona uğrayıp, kaybettiği elektronu yeniden kazanır ve mide ve ince bağırsaktan hızla ve tümüyle absorbe edilir. Kan dolaşımına geçen inorganik iyot, orada

tiroid hormonlarının ve çeşitli yollardan vücuda giren diğer iyotlu ajanların deiyodinasyonundan açığa çıkmış iyot yüküne katılır.

Tiroid hormonu yapım aşamaları:

1) İyodun yakalanması

Tiroid, iyodu enerji kullanarak yakalar. Na⁺ , K⁺ -ATPaz'nin bu yakalamada rolü olduğunu gösteren bazı deliller vardır.^{30,31} Her ne kadar iyot tiroid tarafından enerji kullanarak tutulursa da, bu aktif transportasyonun absöü olmadığına inanılmaktadır.^{32,33}

Tiroide giren iyot orada yeniden okside edilir ve tiroglobülinle birleştirilir. Tiroidin iyot klerensi, bu elementin plazma konzantrasyonuna göre değişir. TSH'nin görevlerinden biri iyot klerensini denetlemektir.

Plazma inorganik iyot düzeyinin litrede 1 mikro gramın altına inmesi durumlarında, plazma inorganik iyot düzeyinde olan küçük azalmalar, tiroid iyot klerensinde büyük artmalara neden olmaktadır.³⁴

2) İyodun tiroid içindeki metabolizması ve tiroid hormonu sentezi:

Daha çok enerji harcanarak tutulup, tiroid foliküllerinde depolanan iyot, orada peroksidaz enzimleri tarafından okside edilir.³⁵ Immün tiroid hastalıklarında bu enzime karşı antikorların geliştiği saptanmıştır.^{36,37}

3) Tiroglobülin:

Tiroglobülin, bir glukoprotein olup, folikül hücreleri tarafından, iki ayrı peptid ünitesi olarak sentez edilir. Bunlar hücre içinde, Golgi aparatusuna doğru ilerlerken glukolize edilip birbirlerine tutuştırulurlar. Golgi aparatusunda küçük veziküller içinde depolanan bu büyük molekül, gerektiğinde, folikül hücrelerinin apikal yörelerinden folikül lümenine salgılanır.

İyot, tiroglobülin'in folikül hücresinden ayrıldığı yörede onunla birleşir. Bu birleşmeyi tiroid peroksidaze enzimi katalize eder.

Bu enzim, bir yandan iyodu okside ederken, öte yandan onun tirozine tutunmasını sağlar. Önce tirozinin benzen halkasındaki hidrojen molekülünden biri yerinden çıkarılır ve ondan boşalan yere iyot iliştilir. Buna organik iyodinasyon

(organifikasyon) denir. Böylece monoiyodotirozinler (MIT) ve diyodotirozinler (DIT) oluşur.

İlk oluşan iyototirozin MIT'dir. İyot yeterince varsa DIT sentez edilir. İyot azlığı durumunda daha çok MIT sentez edilir.

İyot, tiroglobülin molekülünün belli yörelerine tutunma eğilimi gösterir. Bu rastgele bir afinite değildir. Bu yörelerde tetraiyodotironin (T4) sentezinin daha etkin olduğuna inanılmaktadır. Tironin iki benzen halkası içerir ve iyotlanınca tri ve tetraiyodotironinleri oluşturur. T4 sentezi için tiroglobülin molekülünün, kimyasal olduğu kadar, yapısal ve yöresel olarak da bazı koşulları karşılıyor olması gerekmektedir.

MIT ve DIT molekülleri, peroksidaz enzimleri aracılığı ile birleşip T4 ve T3'ü oluşturur. Bunlar vücutta ekstraselüler olarak sentez edilen yegane hormon tiroid hormonudurlar. Buna kısaca birleşme (coupling) denir. Bazı tiroid hastalıklarında bu birleşmede bozukluk olmaktadır.

4) Tiroid hormonunun salgılanması:

Önce bir miktar tiroglobülin molekülü endositozla folikül hücresi içine alınır. Bu enerji ve ayrıca hücre içinde sağlıklı bir mikrotübüler sistemin varlığını gerektiren ve TSH tarafından denetlenen bir süreçtir.^{38,39} Önce folikül hücresinin apikal kutbunda kolloid pinositozu oluşur ve tiroglobülin, kolloid damlaları halinde, folikül hücresi içine alınır. Bu damlalar sitoplazmadaki lizozomlarla birleşip, içlerinde tiroglobülin molekülünün bulunduğu fagolizozomlara dönüşür. Bu fagolizozomlar içinde tiroglobülin molekülleri, proteaz enzimleri tarafından hidrolize edilir. Bu şekilde bir mekanizmayla tiroglobülin molekülünden ayrılan T4 ve T3, kana salgılanır. Dolaşıma salgılanan tiroid hormonunun çoğu T4'dür. T4/T3 oranı aşağı yukarı 10/1'dir.

Tablo 1. Tiroid Hormonu Yapım Aşamaları ⁵⁶

<p>1) İyot, tiroid tarafından tutulmaktadır. (İyodun yakalanması)(Bu aynı zamanda tiroid iyot klerensi olarak da bilinir).</p> <p>2) Folikül hücrelerinde sentez edilen tiroglobülin kolloide salgılanmaktadır.</p> <p>3) İyot okside edilip, tiroglobülinin tirozin rezidülerine tutundurulmaktadır (İyodun organifikasyonu)</p> <p>4) Böylece oluşan iyodotirozinler, birleşip iodotironinlere dönüşmektedir. (İyodotirozinlerin birleşmesi)(coupling).</p> <p>5) Tiroglobülin, folikül hücresi içine alınıp, fagolizosomlarda hidrolize edilmekte, açığa çıkan T4 ve T3 kana salgılanmaktadır.</p> <p>6. Dolaşımda T4 ve T3 bazı özel proteinlere tutunmaktadır.</p> <p>7) T4 ve T3, hücre zarından, fazla bir güçlükle karşılaşmadan, diffüzyon yoluyla geçip, sitoplazmaya girmektedir.</p> <p>8) Hücre içinde T4, T3'e dönüşmektedir.</p> <p>9) T3, transkripsiyon faktörü denen, tiroid hormon reseptörüne tutunmaktadır.</p> <p>10) Hormon-reseptör kompleksi DNA'nın bazı özel yörelerine tutunarak, spesifik genlerin etkinliğini belli etmelerini sağlamaktadır.</p>

Bu basamakların herhangi birinde oluşacak en küçük bir bozukluk dishormonogenetik guatrlarin, hormon yetmezliğinin ve tiroid hormonuna olan direncin nedeni olabilir.

5) Dishormonogenetik guatrlar:

Dishormonogenetik guatrlarda enzim eksikliğinden dolayı ya yeterince hormon sentez edilememekte, ya da salgılanan defektif hormon vücudun gereksinimini karşılayamamaktadır. Bu arada süprese edilemediği için serum düzeyi artan TSH, tiroidi büyütürken guatra neden olmaktadır. ⁴⁰

Ender olarak karşılaşılan dishormonogenetik guatrlarin etiopatogenezlerini şöyle özetleyebiliriz:

a) TSH'ya yanıt vermeme,

b) İyotun taşınma, organifikasyon ve birleşmesinde (coupling) olan defektler, ⁴¹

c) Tiroglobülinin sentez ve sekresyonunda olan anormallikler,

d) Deiyodinasyon bozuklukları,

e) Tirotropin reseptör genlerinde olan mutasyon. ⁴²⁻⁴⁴ (Bu genler TSH'nin tiroid membranına tutunmasını sağlayan reseptörleri şifrelerler).

f) Diğerleri: Bazı dishormonogenetik guatrlarda defektin nerede olduğu henüz bilinmemektedir.

8) Tiroid Hormonunun Periferik Metabolizması:

Tiroid günde 80 mikro gram T4 ve 10 mikro gram T3 sentez eder. Ancak, günde bütün vücutta sentez edilen T3 miktarı 35 mikro grama ulaşır. Bu hesap açıkça, T3'ün dörtte üçünün, periferde T4'ün deiyodinasyonundan oluştuğunu göstermektedir.

Deiyodinaze enzimi T4'ü T3'e çevirir. T4'ün yüzde 40'i bu şekilde ortadan kalkar. Geride kalan T4'ün yüzde 80'i ise periferde ters T3'e (rT3) çevrilir. Bu dönüşümü yine 5-deiyodinaze enzimi katalize eder. Tiroksinin geride kalan yüzde 15'i ise, gayta ile atılır. Ters t3(rT3) organizmadan atılmadan önce, T4 enzimleri ile deiyodinazyona uğrar. Bu enzimler rT3'ü parçalamayı T4'ü parçalamaya yeğlerler. Bu nedenle rT3 vücuttan T4'den 200 kere daha kolay ve hızlı uzaklaştırılır. ⁴⁵

2.5.4. Tiroid Hormonunun Doku ve Organlara Olan Etkisi

Diğer hormonlar gibi, tiroksin (T4) de etkisini reseptörlere tutunarak gösterir. Tiroid reseptörleri çekirdeğinde lokalize olmuşlardır. Her ne kadar T4'de çekirdeğe ulaşım, bu reseptörlere tutunabilirse de, etkisi T3'den 4 kere daha azdır. Bu nedenle, hücre zarını büyük bir zorlukla karşılamadan difüzyonla geçen tiroksinin, triiodotironin'e (T3)'e dönüşmesi, organizma için çok daha ekonomiktir. Hem hücre içinde hem de dışında olabilen bu dönüşüm "tiroksin 5' deiyodinaze" enzimi ile yapılır.

Membranlardaki Na-K-ATPaz enzimi üzerinden oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sonuçta da bazal metabolizmayı arttırır.

Solunum sisteminde, oksijen tüketimi ve karbondioksit oluşumu artar, solunum frekansı ve derinliği değişir.

Kaslarda hormonların az miktarda artışı sert kasılmalara neden olur. Aşırı hormon salınımında ise katabolizmanın artmasına bağlı kaslarda zayıflık oluşur. Hormon eksikliğinde ise kaslarda tembellik, kasılmalardan sonra yavaş gevşeme olur.

Diğer endokrin bezler üzerine etkisi: İnsülin, ACTH, glikokortikoid artışına neden olur. Hormonların azlığı da çokluğu da seksüel disfonksiyona, libido kaybına yol açar.

T3, kalp ve iskelet kasında spesifik genlerin ürünlerini denetler. Aşırı tiroid hormonuna maruz kalan organizmada sistemik vasküler direnç düşerken, kalpte kontraksiyon artar ve pozitif kronotropik etki oluşur. ^{46,47} Normalde, kalbin kasılma yeteneğini miyosin gen ürünlerinin rölatif miktarı saptar. ^{48,49} T3'ün, kalbi olduğu kadar

periferik dolaşımı da büyük ölçüde etkilediği ve bu etkinin spesifik gen transkripsiyonu ile ilgili olmadığı söylenebilir. T3'ün periferik vasküler direnci azaltması, belki de bu hormonun eksta-nükleer etkilerinden biridir. ⁵⁰

Karbonhidrat metabolizmasında, glikozun absorpsiyonundan glikojenolize kadar tüm aşamaları arttırır.

Tiroid hormonu hem lipogenezi, hem de lipolizi stimüle eder. Lipogenez lipolizden önce uyarılır. T3'ün, lipogenezde rolü olan malat dehidrogenaze ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaze gibi, bazı enzimlerin şifrelendiği genlerin etkinliğini modifiye ettiği sanılmaktadır. ⁵¹

Yağ metabolizmasında artışa neden olur. Serbest yağ asitleri artar, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarı azalır. Hipotiroidizmde görülen hiperkolesteroleminin nedeni LDL (Low Density Lipoprotein) reseptörlerinin sayısında olan azalmadır.

T3'ün hipofize olan etkisi direkttir. Büyüme hormonunun salgılanması için T3 gereklidir. ⁵²

Tiroid hormonu derinin normal rengini, yapısını, damarlanmasını, ısını, turgor ve tonusunu, deri eklerinin sağlığını sürdürmek için gereklidir. Tirozin hem tiroksinin, hem de melaninin öncüsüdür. Tirotoksikozda artan tirozinin bir kısmı melanine çevrilebilir ve bazı hastalarda hiperpigmentasyon gelişebilir.

Tiroid hormonunun glukozaminoglyukan sentezinin regülasyonunda önemli bir rolü vardır. Tiroid hormonu kollajen yıkımını hızlandırır, insan deri fibroblastlarında fibronektin sentezini inhibe eder, vitronektin, elastin ve laminin metabolizmasına katılır, yaraların iyileşmesini hızlandırır. ⁵³

Renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon, böbrek içi dolaşımı, çeşitli maddelerin, örneğin fosfat ve bikarbonatların filtrasyonu ve reabsorpsiyonu, tiroid hormonun da katıldığı son derece kompleks hemodinamik etkenler tarafından sürekli bir denetim altında tutulur.

Gastrointestinal kanalda motilite artışına neden olur.

Normal hematopoiezis tiroid hormonundan az çok etkilenir.

Somatik ve mental gelişimi artırıcı etkileri vardır. Hormon fazlalığında ileri derecede sinirlilik, anksiyete, paranoya gibi psikonörotik eğilimler gelişir.

Tiroid hormonu gelişmekte olan beyinde hücre proliferasyonunu az çok etkilerse de, temel etkisini bu çoğalmayı izleyen dönemdeki etkinlikleri modifiye ederek gösterir. Tiroid hormonu etkisi altında kalan sinir sisteminde, hücre farklılaşması, miyelinizasyon, sinaptogenezis, nöritlerde büyüme hızlanır, nörotransmitterler çoğalır.

2.6. Tanı Yöntemleri

Muayene:

Tiroid'in en önemli fizik muayene yöntemi palpasyondur. Enspeksiyonun tiroid büyüklüğünü saptayabilmesi için, tiroidin oldukça büyümüş olması gerekmektedir. Öte yandan palpasyon, çoğu kere, normal glandi bile incelemeye yetecek kadar duyarlı bir yöntemdir. Özenle yapılan palpasyonda sintigramda bile görülemeyecek kadar küçük tiroid nodülleri sezilebilir.

2.6.1. Biyokimyasal Yöntemler

A-Tiroid Fonksiyon Testleri:

Serum Tiroksini: Oldukça spesifik bir test olmasına rağmen, her zaman tiroid fonksiyon bozukluğunun gerçek derecesini yansıtmaz. Bu test yalnız serumda TBG ve TBPA'ye bağlı tiroksini ölçer. Çeşitli hastalıklar ve klinik durumlar TBG ve TBPA'da artma ve azalmalara ve dolayısıyla total serum tiroksin yoğunluğunda önemli dalgalanmalara neden olabilir.⁵⁴

Serum T3'ü: Bu test yalnız globülin ve prealbumine bağlı T3'ü ölçer. Bu nedenle T4'de olduğu gibi, serum TBG ve TBPA düzeylerinde olan dalgalanmalardan etkilenir. Serum T3'ü ayrıca periferde T4'ün T3'e dönüşümünü azaltan klinik durumlardan da etkilenir ve serum T3 düzeyinde olan azalmalar, yanlışlıkla, hipotiroidizmin gösterisi olarak yorumlanabilir.

Tablo 2. Ötiroidli Hastalarda Yanlış Total Tiroksin Değerlerine Neden Olan Durumlar ⁵⁴

Yanlış Yüksek Durumlar:	Yanlış Düşük Durumlar:
Hamilelik Hepatit Akut intermittant porfiri Ailevi hipertiroksinemi Çeşitli ilaçlar Östrojen Doğum kontrol hapları Metadon Heroin Perfenizin	Siroz Tıkanma sarılığı Nefrotik sendrom Çeşitli ilaçlar, androjenler, salisilatlar Prednizon Akromgali

Serum ters (reverse) T3'ü (rT3): rT3, T3'ün inaktif izomeridir. Periferde T4'den sentez edilir ve serum düzeyi radyoimmünoassay ile ölçülür. Periferde T4'ün T3'e dönüşümünün inhibe edildiği durumlarda (ÖHS, amiodaron, propranolol gibi ilaçlar) ve hipertiroidizmde, serum rT3 düzeyi yükselir, hipotiroidizmde düşer.

Serum Tiroksin İyodu: Bu değer hesaplanarak bulunur ve serum tiroksininin % 66'sına eşittir. Çünkü, T4'deki iyot oranı % 66'dır.

Serbest serum T4'ü: Serumda dolasan, hiç bir proteine bağlı olmayan ve her an T3'e çevrilip, kullanılabilir tiroid hormonudur. Serbest serum tiroksini, T3 tirotoksikozu dışındaki her hipertiroidi olgusunda yükselir ve her hipotiroidide düşer.

Plazma TSH Yoğunluğu: TSH, T4 tarafından regüle edilen bir hormondur. Kanda artan T4, TSH'yi süprese eder. Bu süpresyonun çeşitli dereceleri vardır. TSH süpresyonunun derecesi, direkt olarak kandaki T4 düzeyini yansıtır. Kan dolaşımında ne kadar çok T4 hormonu varsa, TSH düzeyi o kadar düşüktür. Tiroid hormon düzeyinde olan küçük değişiklikler, TSH düzeyinde aşırı inip çıkmalara neden olmaktadır. Bu niteliğinden dolayı TSH testi, tiroid fonksiyonunda olan en küçük değişikliği bile yansıtır ve fonksiyon bozukluklarının tanısında önemli bir rol oynar.

B- Tiroid Otoantikoları

Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikolarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antimikrozomal antikor (AMA), antitiroperoksidaz (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptor antikorları (anti-TRAb)'dir.

Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPO Ab): TPO Follikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin Folikül lumenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların % 90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran % 90-100, Graves hastalığında ise % 65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

Anti-TSH reseptör antikoları: Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikolar önceleri uzun etkili tiroid stimulatoru (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimulan immunglobulin (TSİ); Graves'li hastaların % 90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immunglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

Anti tiroglobulin antikoru: TgAb otoimmün tiroiditlerin % 60-70, Graves hastalığında ise % 20-40 oranında saptanmaktadır. TPO Ab ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır.⁶⁶

2.6.2. Tiroid Görüntüleme Testleri

A) Tiroid Sintigrafisi (Scan): Tiroidin büyüklüğünü, yapısını ve lokalizasyonunu içeren önemli bilgiler vermesine rağmen, bir tarama testi değildir. Tiroid hastalığının seyri sırasında bazı spesifik soruları yanıtlamak için uygulanır. Bu test, boyunda tiroidin olup olmadığını, vücudun herhangi bir yerinde fonksiyonel tiroid dokusunun bulunup bulunmadığını (örneğin overde struma ovarii veya metastatik tiroid kanseri gibi), tiroid nodülünün fonksiyon yapıp yapmadığını araştırmak için uygulanır. Bu yöntem ayrıca bas ve boyun yöresine röntgen tedavisi uygulanmış hastalarda ve tiroid palpasyonunun diğer nedenlerle olanaksız olduğu kişilerde kullanılabilir.⁵⁶

B) Radyoaktif İyot Testi: Bütün tiroid testleri arasında yalnız bu test, tiroid fonksiyonunu direkt olarak ölçer. I-131 bu amaç için kullanılabilirse de, I-123 yeğlenir. Radyoaktif iyot testi hipotiroidizm için pek duyarlı değildir. Hipertiroidizmin tanısında daha duyarlıdır. Bu test, hipertiroidizmi ve subgruplarını tanımada yardımcı olabilir.

C) Tiroid Ultrasonografisi: Bu test tiroiddeki nodüllerin sayısını, kistik olup olmadıklarını, iç ekolarının varlığını, çevresinin yuvarlak ve düzgün olup olmadığını, büyüklüğünü saptar. Bu yöntem fizik muayeneden, MRI'dan, CAT skan'den, "nodülleri

bulma ve tiroid hacmini ölçme yönünden”, daha yararlıdır. Duyarlılığı % 90’i geçen, basit, ağrısız, tekrarlanabilir ve nispeten ucuz bir testtir. Bu yöntemle tiroid nodülleri solid, kistik ve kompleks olarak sınıflandırılırlar.⁵⁵⁻⁵⁸

Bazı merkezlerde doktorlar tiroid nodülünün doğasını USG ile değil de, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile saptamayı yeğlerler. Diğer merkezlerde ise, USG, ince iğne biyopsisine eslik eder ve onun duyarlık ve spesifikliğini artırır.^{59,60} Yüksek çözünürlü USG, çapı bir mm’yi bile geçmeyen nodülleri gösterebilir.⁶¹

Malign benign ayırımında yardımcı olabilir. Malign tiroid tümörleri, yapılarının az çok nekrotik ve disorganize olması nedeniyle, az eko yayarlar. Bening tümörler ise, hiper eko ile niteliklidirler. Benign tümörlerin çevresinde dar, açık bir alan (halo) bulunur.

Tek, kistik, muntazam ve iç ekodan yoksun bir tiroid nodülü, özellikle 4 sm’nin altındaysa, çok büyük bir olasılıkla, benignidir. İç ekoda gözlenen noktalı kalsifikasyonlar papiller tiroid kanserini düşündürmelidir.

2.6.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS)

Kalın iğne biyopsisinin birçok yan etkileri olmasına rağmen, ince iğne biyopsisi, son derece emin, komplikasyonu az, ucuz, kolay ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemidir. En büyük sakıncası sitolojik yorumun deneyimli bir (sito)patolog tarafından yapılması zorunludur. İlk kullanılan “kalın-kör iğne biyopsilerinin” bazı önemli komplikasyonları vardı. Hastaların küçük, ancak anlamlı bir bölümünde, kanama, sinir zedelenmesi, trakea perforasyonu ve tümör implantasyonu oluşmaktaydı⁶². İnce iğne biyopsilerinde kullanılan 26-27 numaralı iğnelerle bu yan etkilerin çoğu önlenmiştir. İİAS, ağrısız, çabuk, poliklinikte yapılabilir ve atravmatik bir prosedürdür. Hashimoto tiroiditinin, kolloid nodüllerin, lenfomaların, papiller tiroid kanserlerinin, medüller kanserlerin, indiferansiye kanserlerin tanısında özellikle yararlıdır.⁶³⁻⁶⁵

Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAS ile doku tanısı % 90’ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir. Böylece kanser şüphesi ile yapılacak cerrahi oranı % 25 oranında azaltılabilmektedir.

Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik karsinomlar, metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık

görüleni papiller karsinomlar olup İİAS'de genel görülme oranı % 70 civarındadır. Gerek Folliküler gerekse Hurthle hücreli lezyonlar ise sorun yaratır, çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar veya kapsül invazyonunun tespitidir. İİAS bu özellikleri belirlemede yetersizdir.

İİAS endikasyonları;

- Tiroidde soliter veya dominant nodul
- Boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü)
- Tiroiditler (subakut tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Riedel tiroiditi) ^{1,67-71}

En sık komplikasyonu kanama ve hematomdur. Boyundaki damarlardan birini ve trakeayı delmek ve hastayı enfekte etmek aralarında İİAS'nin de olduğu her invazif boyun prosedürünün potansiyel komplikasyonlarından. Biyopsiyi izleyen ilk 10-15 dakika içinde biyopsi yerine gazlı bezle basınç yaparak kanama yan etkisini azaltmaya çalışmalıdır.

2.7. Tiroid Tümörleri

Tiroid kanserlerinde ilk semptom genelde tiroid içinde veya bölgesel lenf bezlerinde palpe edilen bir nodüldür. ⁷³ Tiroid bezinin tümörleri benign ve malign, primer ve sekonder olmak üzere, dört ana gruba ayrılarak incelenir. ⁵⁶ Erkekleri tutan bütün kanserlerin % 0,6'si, kadın kanserlerinin ise % 1,6'sı tiroid malignitelerinden biridir. ⁷²

İyot yetmezliği olan yörelerde yaşayanlarda, foliküler ve az farklılaşmış tiroid kanseri oranının, yeterince iyot alan toplumlardakinden daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. ⁷⁴ İyottan zengin toplumlarda ise papiller tiroid kanseri oranının daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. ⁷⁵ Her iki toplumda da, total tiroid kanseri oranını aynı, ancak bu oranın spesifik kanser türlerine olan dağılımı farklıdır.

Tiroid kanserlerinin nedenleri: Tiroid kanserlerinin çeşitli nedenleri vardır. Küçük yaşta radyasyona maruz kalma ve genetik etkenler, hormonal etkenler bu nedenlerin basında gelmektedir. Kadınlarda daha fazla görülmesinin nedeninin hormonal nedenlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. ^{56,76}

Papiller tiroid kanserlerinde bazı onkogenlerde değişiklik olduğu ve sonuçta tirozin kinaze enziminin etkilendiği, saptanmıştır. ⁷⁷ Nokta mutasyonuna bağlı N-ras aktivasyonu ile de karşılaşmıştır. ⁷⁸. Anaplastik kanserlerde tümör süpresör geni olan

p53'ün mutasyona uğrayıp, inaktive edildiği gösterilmiştir. Baş boyun yöresine 1500 rad radyasyon dozu alanlarda tiroid kanseri oranı 30 kere artmaktadır.

Bazı papiller kanser türlerinin ailevi olduğu saptanmıştır. ⁷⁹ Gardner ve Cosden sendromunda papiller kanserin, ⁸⁰ (MEN)'nin ikinci tipinde ise medüller kanserin arttığı anlaşılmıştır.

Tiroid malignitelerinin çoğu epitelyal kökenli olduklarından, TSH stimülasyonunun kanser oluşumunda bir rolü olması gerektiği ileri sürülebilir. Ancak TSH reseptörlerinin tiroid tümörleri için onkojen olmadıklarına inanılmaktadır. ⁸¹

TSH, direkt olarak kansere neden olmasa bile, folikül hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını sağlayarak, diğer kanserojen ajanların daha etkin olabilmeleri için gerekli ortamı ve koşulları yaratabilir.

Tablo 3. Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması

EPITELYAL TÜMÖRLER
A) Folikül hücrelerinden çıkanlar
Benign olanlar:
Adenomlar ve çeşitleri
Malign olanlar
1. İyi diferansiye olan kanserler
a. Papiller kanserler
b. Foliküler kanserler
c. Onkositik kanserler
2. Az diferansiye olan kanserler
3. Anaplastik kanserler (Hiç diferansiye olmayanlar)
B) Medüller kanserler (C-hücre tümörleri)
C) Foliküler, papiller ve Medüller kanserlerin karışımı (çok ender)
MALIGN LENFOMALAR
MEZENKİMAL TÜMÖRLER
Diğerleri (Teratomalar, paragangliomalar ve diğerleri, çok ender)

Evreleme:

Papiller tiroid kanserlerinde riskin belirlenmesini amaçlayan ilk prognostik sistem 'AMES' sınıflaması olup Lahey Klinikte Cady ve ark. tarafından geliştirilmiştir (AMES=Age, Metastasis, EVxtension, Size).

AMES'i, 'Mayo Klinik' tarafından 1987'de geliştirilen AGES izlemiştir (AGES=Age, Grade, Extension, Size). AMES'den farklı olarak bu sınıflamada metastaz yerine histolojik grade dâhil edilmiştir.

Daha sonra AGES'i Paseika ve ark. tek başlarına anlamlı bir risk faktörü olduğun gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin bu sisteme eklenmesi ile 'DAMES' biçiminde uygulanması önermişlerdir.

Mayo Klinik tarafından önerilen papiller kanserler üzerine prognostik sitemde ise grade ve DNA ploidi dışarıda bırakılmıştır (MACIS). Bunun dışında De-groot-Kaplan sınıflaması ve TNM sınıflaması da kullanılmaktadır.

TNM sınıflaması aşağıda yapılan tabloda özetlenmiştir. Tüm evrelendirmelerde 10 yıllık sağkalım oranları Evre I için %95, Evre II için %50-95, Evre III için %15-50 ve Evre IV için %15'dir. ¹¹⁴

Tablo 4. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Evrelemesi ¹¹⁴

PRİMER TÜMÖR(T)	
Tx Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0 Primer tümör bulgusu yok	
T1 Tümör tiroid içinde ve çapı 1 cm'den küçük	
T2 Tümör tiroid içinde ve çapı 1-4 cm	
T3 Tümör tiroid içinde ve çapı 4cm'den büyük	
T4 Tümör tiroid kapsülü dışına invaze	
LENF NODU(N)	
Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor	
N0 Bölgesel lenf düğümlerine metastaz yok	
N1 Bölgesel lenf düğümlerine metastaz var	
N1a Aynı taraf servikal lenf düğümlerine metastaz var	
N1b Mediastinal, bilateral veya karşı servikalde metastaz	
UZAK METASTAZ(M)	
Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0 Uzak metastaz yok	
M1 Uzak metastaz var	
EVRELEME	
Papiller ve folliküler kanserler için	
45 yaş altında	
Evre I	herhangi bir T ve N,M0
Evre II	herhangi bir T ve N,M1
45 yaş üzerinde	
Evre I	T1,N0,M0
Evre II	T2,N0,M0
	T3,N0,M0
Evre III	T4,N0,M0
	T,N1,M0
Evre IV	T,N,M1
Medüller kanser için	
Evre I	T1,N0,M0
Evre II	T2,N0,M0
	T3,N0,M0
	T4,N0,M0
Evre III	T,N1,M0
Evre IV	T,N,M1
İndiferansiye tiroid kanseri için	
Tüm olgular	Evre IV

Diferansiye kanserler tüm tiroid kanserlerinin % 80-90'ını oluşturur ve alt grupları ile birlikte papiller ve folliküler kanserlerden oluşur.

1) Tiroidin papiller kanserleri: Papiller tiroid kanserleri, tiroidin en sık rastlanan, en genç hastalarda görülen ve prognozu en iyi olan tümörlerdir. Son yıllarda papiller kanserlerin, artan iyot alımına paralel olarak, giderek arttığını telkin eden gözlemler yapılmıştır.

Ortalama başlangıç yaşı 35-40'dir. Çocuklarda en sık karşılaşılan kanser türü papillerdir. Servikal lenfadenopati, hastalığın yüzde yirmisinde ilk belirti olarak kendini gösterir. Tiroid ince iğne biyopsisi, papiller kanser tanısında oldukça yeterli ve güvenilir bir yöntemdir.

Tablo 5. Papiller Tiroid Kanseri Etyolojisinde Rolü Olduğu Öne Sürülen Faktörler ⁸²

*Radyasyon	İrk
Diyette iyot yetersizliği	Aile öyküsü
Coğrafi bölge	Obesite
Guatrojenler	Multiparite
Daha önce var olan tiroid hastalıkları	Alkolizm
Daha önce geçirilen tiroid ameliyatları	Meme kanseri
İlaçlar	Gardner Sendromu, Cowden hastalığı
Yaş	Paratiroid adenomu

2) Papiller kanserlerin patolojisi: Papiller tiroid kanserleri makroskopik görünümüne göre okült, intratiroidal ve ekstratiroidal olarak ayrılır. Papiller kanserler, çoğu kere, kapsülden yoksun, birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen nodüllerden oluşmuşlardır. Olguların yüzde yirmisinde papiller kanser multisentriktir. Mikroskopide, papiller gelişmeler arasında foliküler yapılar da yer almıştır. Tümör fibröz stromadan zengindir. Bazı papiller kanser hücrelerinde östrojen reseptörlerinin varlığı saptanmıştır. ⁸²

Okült papiller kanserler, küçük papiller kanser ve papiller mikrokanser olarak da adlandırılmaktadır. Çapı 1 cm'den küçük olan tümörleri bu grupta incelerken, bazıları 0.1-1.5 cm arasındaki tümörleri okült kanser kabul edilir. WHO tarafından yapılan tiroid tümörleri sınıflamasında 'okült' yerine 'mikropapiller' kanser terimi önerilmiştir ve bunun 1cm'den küçük tümörleri ifade ettiği bildirilmiştir. Küçük boyutlarına rağmen papiller

mikrokarsinomalar bölgesel lenf bezlerine metastaz yapabilirler. Buna rağmen, bu tümörlerin prognozu çok iyidir.

Papiller karsinomaların % 10'unun kapsülle kuşatıldığı saptanmıştır. Eskiden papiller adenoma terimi ile bilinen bu tümörler, malign olup, olguların % 25'inde, belki de tanıdan çok önce, bölgesel lenf bezlerine yayılmışlardır. Bu kanserlerin de prognozu iyidir. ⁸³

Papiller kanserlerin foliküler türü, papiller yapılar görülme bile, tanınmalı ve foliküler kanserlerden ayırt edilmelidir. Bu tümörlerde hücrelerin çekirdekleri, papiller kanserlerdeki nitelikleri gösterir ve bu tipik görünüş çoğu kere tanı için yeterlidir.

Diffüz sklerotik türde yoğun sklerotik bağ dokusu artımı, lenfosit infiltrasyonu, psammoma cisimleri ve skuamöz metaplazi ile birlikte, solid adalar oluşturan tümör hücrelerinin varlığı dikkati çeker. İlginç olarak, diffüz sklerotik papiller kanserler, klinik olarak tirodite benzerler. Bu tür hemen her orguda bölgesel lenf bezlerine yayılmıştır. Hastalık ileri dönemlerinde, akciğerlere de metastaz yapma eğilimi gösterir.

Papiller kanserlerin, ender olarak karşılaşılan ve prognozları oldukça kötü olan, yüksek hücreli ve kolumnar türleri de vardır.

3) Foliküler kanserler: Papiller kanserlerden ortalama 10 yıl sonra ortaya çıkarlar. Kadınları yeğlerler ve çocukları ender olarak tutarlar. Foliküler kanserler minimal invazyonla nitelikli olanlar ve yaygın invazyon gösterenler olmak üzere, iki ana gruba ayrılarak incelenebilirler. Ender olarak sıcak ve fonksiyonel nodülleri oluştururlar. Metastazlar çoğu kere hematojen yolla kemik ve akciğerlere olur. Lokal lenf bezlerine metastaz papiller kanserlerden çok daha az görülür. Frozenda tanınmaları güçtür ve kesin tanı için parafin kesitler beklenmelidir.

4) Onkositik (Hürtle hücre) tümörler: Mikroskopik olarak geniş, granüler, asidofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu solid ve trabeküler yapılardan oluşmuşlardır. Arada bir seffaf hücrelerin yaptığı gruplara ve küçük alanlara da rastlanabilir. Tiroid ince iğne biyopsisi, bu tümörleri, benign karıştıları olan Hürtle hücre adenomlarından ayırmada yetersiz olabilir. Tedavileri çoğu kere total tiroidektomiye gerektir. Radyoaktif iyot tedavisine olumlu yanıt vermez. Postoperatif dönemde uygulanan kemoterapiye, radyoterapi eklenmelidir.

5) Şeffaf hücreli tümörler: Berrak, şeffaf hücreli kanserler, diğer kanser türlerindeki hücrelerin çeşitli etkiler altında kalıp, değişikliğe uğraması sonucu ortaya

çıkarlar. Hürtle hücreli tümörlerde mitokondriler şişerek, bazı hücelere şeffaf bir görünüş verebilir. Bazı kanserlerde ise hücrelerin içinde biriken glukojen, lipid, müsin ve tiroglobülin, sitoplazmanın şeffaf bir nitelik kazanmasına neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı şeffaf hücreli tümörler spesifik bir tümör türü olarak kabul edilmezler.⁸⁴

6) Az diferansiye kanserler: Prognoz yönünden bu kanserler foliküler malignitelerle, anaplastik kanserler arasında yer alırlar. Bazı türleri medüller kanserlere benzerse de, kanser hücreleri, medüller karsinomalardan farklı olarak, sitoplazmalarında tiroglobülin ve keratin barındırır. Kalsitoninden yoksundurlar.

7) Anaplastik kanserler: Küçük alanları tutan parsiyel farklılaşma gösteren veya hiç diferansiye olmayan türleri vardır. Yaşlıları yeğlerler ve hafifçe kadınları seçerler. Bütün tiroid kanserlerinin % 5'ini oluştururlar. Diferansiye tiroid kanserlerinin dediferasyonu sonucu ortaya çıktığını gösteren çalışmalar vardır.

Klinik olarak ilk belirtileri, boyundan hızla büyüyen bir kitledir. Dispne, disfaji ve ses kısıklığına neden olurlar,⁸⁵ bölgesel lenf bezlerine, komşu dokulara ve hatta uzak organlara, özellikle akciğerlere,⁸⁶ dağılarak, hastayı bir kaç ay içinde ölüme götürürler. Ölüm nedeni çoğu kere amansız bir şekilde büyüyen lokal tümöre bağlı, progressif trakeal obstrüksiyon ve kanamalardır. Hızla ilerleyen lokal kanser, uzak organ metastazlarından daha önce davranır. Anaplastik kanserler hiç bir tedavi şekline olumlu yanıt vermezler.⁸⁷

8) Medüller kanserler: Kalsitonin salgılayan C-hücrelerinden çıkarlar. Bütün tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluştururlar. Kalsitoninin yanı sıra, kalsitoninle ilgili peptid, ACTH, prostaglandinler, kromogranin A, somatostatin, beta-endorfin, subsans P, karsinoembryonik antijen ve diğerlerini sentez ederler.⁸⁸ Yoğun bir dizilme gösteren hücreler, solid kümeler, trabekülasyonlar ve lobüller oluştururlar. Hücre kümeleri arasında, bazen geniş alanları tutabilen amiloid birikimi dikkati çeker.

Sporadik ve genetik olmak üzere iki ana türü vardır.⁸⁹ Bütün medüller kanserlerin % 80'i sporadik olup, bu tür hemen her keresinde soliterdir.⁹⁰ Sporadik tür ileri yaşlarda, çoğu kere 70'in üstünde, genetik tür ise oldukça genç yasta, ortalama 35 yaşında, görülür. Genetik tür, multiple endokrin neoplazi tip 2a, 2b ve non-(MEN) subtürlerine ayrılabilir ve çoğu kere multisentriktir.

(MEN)2a'da, medüller karsinomaya feokromositoma ve paratiroid adenomları eslik eder. (MEN)2b ise, feokromositoma ve ganglionöromalarla birlikte görülür.

Genetik türünde C-hücre hiperplazisi, kanserden önce gelişir. Önce hafif diffüz C-hücre hiperplazisi görülür. Bunu bir süre sonra nodüler hiperplazi izler. Medüller kanser, nodüler hiperplazilerden çıkar. ⁹¹

Medüller tiroid kanseri lenfojenve hamatojen yayılırlar. Bu tümörler oldukça saldırgan neoplazmlardır. Hastaların % 70-80'i 5 yıl, % 50'sinden azı ise 10 yıl yaşayabilir.

9) Karışık foliküler-medüller kanserler: Medüller ve foliküler kanserleri, bütün nitelikleri ile birlikte, bünyesinde barındırır. İmmünreaktif kalsitonin ve immünreaktif tiroglobülin içerir. ⁹²⁻⁹⁴

10) Karışık papiller-medüller kanserler: Daha da ender olarak karşılaşılan malignitelerdir. Kalsitonin pozitif medüller kanserle, tiroglobülin pozitif papiller kanserin karışımından oluşmuşlardır. ⁹⁵

11) Malign Lenfomalar: Daha çok Hashimoto hastalığının bir komplikasyonu olarak gelişirler. Tiroid malign tümörlerinin % 5'ini oluştururlar. Çoğu diffüz büyük hücreli, B hücrelerinden çıkan lenfomalardır. Ancak diğer tiplerle de karşılaşılabılır. ⁹⁶⁻⁹⁸ Hastaların % 50'si 5 yıl yaşayabilmektedir. Tedavilerinde cerrahi yöntemlerin yanı sıra, radyoterapi ve kemoterapi denenmelidir.

2.7.1. Katenin

β -katenin; hücre-hücre adezyonu, embriyonik gelişim, hücre diferansiyasyonu ve malign tümör transformasyonunda rol olan multifonksiyonel bir proteindir. Zonula adherens bağlantı kompleksindeki fonksiyonu ile yara iyileşmesinde etkilidir ve oluşacak defektler kanser gelişimine yol açabilir. ^{100,101}

β -katenin 781 aminoasitden oluşan 92 kDa'luk bir proteindir. Temel yapısı 100 aminoasitlik bir karboksi-terminal uç ve 130 aminoasitlik bir amino uç ile 42 aminoasitten oluşan arm benzeri tekrar bölgesi (drosophila segment polarite geni armadillo da tespit edilen tekrar bölgeleri) içerir. Amino ucu β -katenin stabilitesinin sağlanmasında, serin/ treonin içeren fosforilasyon işlevinde karboksil ucu DNA ile aktivasyona girip transkripsiyondan sorumlu olan ucudur. ¹⁰⁰ Arm tekrar bölgesinin süper helikal tarzda bükülmesi, β -kateninin kaderin molekülü, adenomatöz polipozis

koli (APC), aktin ve LEF/TCF ailesine bağlanmasını düzenler.¹⁰⁰ β -katenin, epitelyal hücrelerin sitoplazmasında ve plazma hücre membranında yer alır. Katenin ailesinin bir üyesidir (P-katenin, a-katenin, y-katenin). Kateninler arasında a-kateninin görevi, β -katenin ve y-katenin'in kaderinle birleşimidir.¹⁰¹ Katenin-kaderin kompleksi hücre-hücre adezyonunun düzenlenmesinde görev alır.

β -katenin Wnt sinyal yolağında yer alır. β -katenin mutasyonu sonucu stabilize olan protein stoplazma ve nükleusta birikir. Bu birikim sonucu sinyal iletimi ve transkripsiyon, DNA bağımlı proteinlerle kompleks oluşturarak aktive olur. β -katenin E-kaderin ile Unite oluşturur. Bu Unite dokunun normal yapısının devam ettirilmesinde ve sinyal iletiminde önemli rol oynar. Artmış nükleer β -katenin LEF/TCF yolağı ile transkripsiyonu aktive eder.¹⁰⁰ APC proteininin önemli bir görevi β -katenini regüle etmektedir. WNT sinyalinin olmaması durumunda APC, β -kateninin degradasyonuna yol açarak stoplazmada birikmesini önler. APC geninin inaktivasyonu bu kompleksi bozar ve β -katenin'in hücresel düzeyini arttırarak, nükleusa transloke olmasını sağlar. Dolayısıyla APC kaybında hücre, sürekli WNT sinyali varmış gibi davranır ve serbest β -katenin fazlalığı ortaya çıkar. β -katenin hücre nükleusunda c-MYC, siklin D1 ve diğer genler transkripsiyonunu arttırarak hücresel proliferasyonu uyaran bir transkripsiyon faktörü olan TCF ile kompleks oluşturur.

β -katenin mutasyonu endometrial karsinogenezde de görülür. Nükleer β -katenin birikimi karakteristik olarak skuamöz differansiasyon alanlarında saptanmaktadır. Bu bulgu β -katenin mutasyonunun tümörün gelişiminde erken basamaklarda olduğunu düşündürmektedir.¹⁰⁰

2.7.2. E-Kaderin

Adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar. Adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler; İntegrinler, selektinler, immünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler. Bir de fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri vardır.¹⁰³ Kaderinler moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından kalsiyuma bağımlı transmembranöz proteinlerdir. Kaderinler

yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Kalsiyuma bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile kaderinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümlerle bağlantılı tek bir transmembranöz kısımdan oluşurlar. Kaderinler üzerinde buldukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kaderin grubu vardır.¹⁰⁴

E-kaderinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

P-kaderinler: Plasentada eksprese olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da buldukları bildirilmiştir.

V-kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

N-kaderinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar.

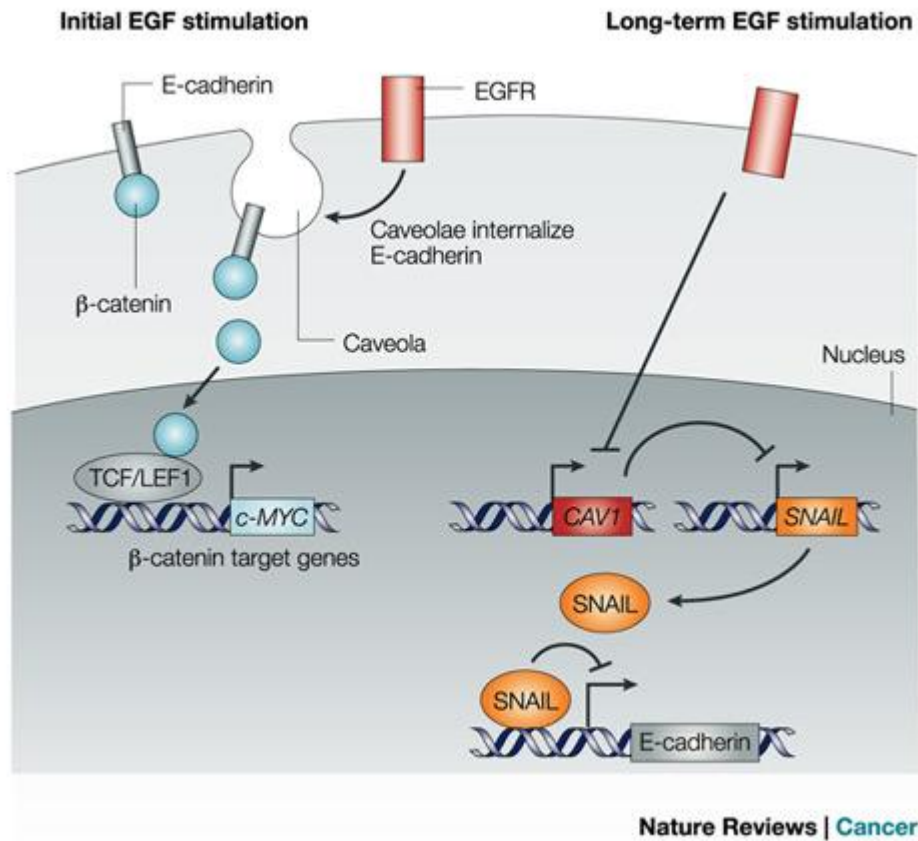
H-kaderinler: Kalp kasında eksprese olurlar.¹⁰⁵

Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan desmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar. Kaderinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar.

Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Kaderinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, kaderin cDNA transfeksiyonu yapılmış, bu hücreler kaderin moleküllerini eksprese etmeye başladıktan sonra adeziv özellik de kazandığı görülmüştür. Ayrıca, Na⁺-K⁺-ATPase gibi bazı moleküllerin de basolateral kısımda birikmeye başlaması kaderinlerin sinyal iletiminde de rol alabileceğini göstermiştir. Böylece, iki kaderinin ilişkisi bir dizi biyokimyasal olaya neden olarak hücreler arası haberleşmeyi sağlamaktadır. Tümör hücrelerinin düzensiz davranması nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır. İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiyasyon olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-kaderin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur.

E-kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir.¹⁰⁵ Buradan E-kaderinlerin invaziv

özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. E-kaderin geni ve bu gendeki mutasyonlar birçok kanserde (Mide, Meme, Akciğer, Baş-Boyun, Over, Prostat) araştırılmış ve halen araştırılmaktadır. E-kaderin normal epitelyal fonksiyon için gereklidir, kalsiyum aracılı hücre adezyonundan sorumludur. E-kaderin malign tümörlerin invazyonunu önleyici özelliğe sahiptir ancak malign hücrelerde sentezi oldukça azalmıştır. Benign tiroid kitlelerini oluşturan hücrelerde E-kaderin düzeyi normal iken malign tiroid kitlelerinde düzeyi değişken olup sıklıkla azalmıştır. Tümörün grade'yi yükseldikçe E-kaderin ve β -katenin ekspresyonunda azalma gösterilmiştir.¹⁰⁶



Şekil 4. E-kaderin sinyal yolu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. İmmünohistokimya

Olgulara ait hematoksilen eozin (HE) boyalı preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Her olgu için uygun parafin bloklar seçildi. % 10'luk formaldehitte tespit edilen dokular, doku takip işleminden sonra bloklanarak 5 mikronluk seri kesitlerden hematoksilen eozin boyalı preparatlar hazırlandı. Işık mikroskopunda incelendi. Histolojik kesitler immünohistokimyasal boyama için özel polylysinli lamlara alındı.

Çalışma grubuna alınan olguların parafin bloklarından hazırlanan kesitlere Strept Avidin-Biotin kompleks immünperoksidaz yöntemi (DAKO North America, Inc Biotinylated Link Universal, streptavidin HRP Rabbit, Mouse, goat; K 0690) ile E-Cadherin (Dako, FLEX Monoclonal Mouse Anti-human, Clone NCH-38, ready to use), Beta-Catenin (Dako, FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone β -Catenin ready to use) uygulandı. Hazırlanan örnekler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Strept Avidin-Biotin Boyama Yöntemi: Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında alınan kesitler 60 °C'lik ısıda etüvde 30-45 dakika arası sürede üzerindeki parafin eriyene dek bekletildi. Kesitler, aynı etüv içerisindeki ksilollü şale içerisinde 10 dakika tutuldu. Etüvden çıkarılan kesitler oda ısısındaki içerisinde ksilol bulunan üç ayrı şale sonra % 95 alkol bulunan üç ayrı şalede beşer dakika tutularak distile suda iyice yıkanarak deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için % 3'lük H₂O₂ (hidrojenperoksid)'in distile sudaki solüsyonunda beş dakika inkübe edildi.

Boyanma Aşamaları

1-Lamlar içerisinde sitrat buffer solüsyonu (pH 6)bulunan mikrodalgaya dayanıklı özel şalelere sıralanarak Beko marka 1550 model mikrodalga fırında medium konumunda yedişer dakika 3 kez çevrilerek inkübe edildi. Daha sonra oda ısısına alınarak 40-45 dakika soğumaya bırakıldı.

2- pH 7,2-7,4 PBS (0,01M *Phosphate Buffer Saline*)'de 3-5 dakika yıkandı.

3- Doku çevresi silinerek dokular nemli bir ortamda yatay konularak üzerine PAB (*primary antibody*) damlatıldı.

a) E –Cadherin +4 °C’de bir gece bekletildi.

b) β -Catenin +4 °C’de bir gece bekletildi. Ertesi gün şaleler oda ısısına alındı ve yaklaşık 1 saat oda ısısında inkübe edildi.

4- PBS’de 3-5 dakika yıkandı.

5- Kesit çevresi silindikten sonra *sekonder antibody* (biotinli) damlatılarak 20 dakika oda ısısında inkübe edildi.

6- PBS’de 3-5 yıkandı.

7- Kesit çevresi silindikten sonra HRP-strept avidin damlatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.

8- PBS’de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi.

9- AEC kromojen damlatıldı. 5-20 dakika sonra mikroskop altında boyanma olup olmadığı kontrol edilerek dokular çeşme suyuna alındı.

10- Mayer Hematoksilen’de 1-3 dakika zemin boyaması yapıldı ve çeşme suyunda 3-5 dakika yıkandı.

11- Kesit çevresi silindi ve su bazlı kapatma maddesi (Dako ile kapatıldı.)

3.2. PCR Yöntemi

Parafin doku’yu 1,5ml. Ependorf tüpüne şu şekilde alınır: Önce kesit yapılan mikrotom aleti iyice hipolu gazlı bezle silinir sonra temiz bir gazlı bezle tekrar silinir (kurulanır) ve Parafin doku 5 μ m’lik 10-15 yaprak ince kesit yapılır (\approx 25-50mg). Bu yaprakları bir kürdan yardımı ile 1,5 μ l. lik Dnase-Rnase free ependorf tüpüne kesitler steril bir şekilde alınır ve aşağıdaki işlemler yapılır:

Parafin Bloktan DNA İzolasyonu

Prosedür:

1- 25-50mgr. Formalinle fikse edilmiş parafin bloğa gömülmüş doku örnekler. Mikrotom’la 10-20 yaprak kesilir.

2- 1ml. Ksilen koy 30 dak. Deparafinize için bekle(56 °C’de 15 dak bekle 5 dak sentrifüj ve üst sıvıyı at tekrarla işlemi)

3-1ml. % 100 etanol koy ve 10 sn. spindown yap (5 dak. 13.000 rpm'de sentrifüj yap) üst sıvıyı al (pipetle veya direk dök)

4-1ml. % 80 etanol koy ve 10 sn. spindown yap (5 dak. 13.000 rpm'de sentrifüj yap) üst sıvıyı al. (pipetle veya direk dök)

5-1ml. % 60 etanol koy ve 10 sn. spindown yap (5 dak. 13.000 rpm'de sentrifüj yap) üst sıvıyı al. (pipetle veya direk dök)

6-1ml. % 40 etanol koy ve 10 sn. spindown yap (5 dak. 13.000 rpm'de sentrifüj yap) üst sıvıyı al. (pipetle veya direk dök)

7-1ml. double distile su koy ve 10 sn. spindown yap (5 dak. 13.000 rpm'de sentrifüj yap) üst sıvıyı pipetle al.

8-25-50mgr.'lık dokular üzerine **200µl Tissue Buffer (Beyaz Kapaklı kutu) +40µl Protein K** koy ve karıştır 37 °C'de 1 gece beklet.

9-Ertesi gün bunun üzerine **20µl Proteinaz K** koy 1-2 saat 55 °C'de beklet.

10-Üzerine **200µl Binding Buffer (Yeşil kapaklı)** koy ve +70 °C'de 10 dak. beklet.

Bu arada bir ependorfa hasta sayısıX200 µl 'lik Elution Buffer koy (Renksiz kapaklı tüp) ve +70 °C'de ısınması için koy.

11-Üzerine **100µl Isopropanol** ekle ve karıştır. Filtreli tüpün altını örnek sayısı kadar diz üzerine filtreli tüp koy kapağını kapat ve üzerine numara yaz.

12-Bu karışımı filtreli tüpler koy **1 dak. 8000 g'de sentrifüj yap.** Alttaki tüpü at ve yerine temiz tüp koy.

13-Filtreli tüpün üzerine **500µl İnhibitor Removal Buffer (Siyah kapaklı tüp)** koy ve alt üst et **1 dak. 8000 g'de sentrifüj yap.** Alttaki tüpü at ve yerine temiz tüp koy.

14- Filtreli tüpün üzerine **500µl Wash Buffer (Mavi kapaklı tüp)** koy ve alt üst et **1 dak. 8000 g'de sentrifüj yap.** Alttaki tüpü at ve yerine temiz tüp koy.

15- 14'ü tekrarla. Sonra alttaki tüpün içindeki sıvıyı dök ve tekrara filtreli tüpün altına koy ve maksimum hızda 13.000 Xg'de tekrar sentrifüj et

16- Normal 1.5ml. ependorf tüpü al ve kapağına numara yaz. Filtreli tüpü bu ependorfun içine koy. Üzerine **200µl (+70 °C'de) ısıtılmış Elution Buffer (Renksiz kapaklı tüp)** koy ve 1 dak. 8000X g 'de sentrifüj edilir. **(Bu aşama 2X200 yapılır.**

17- Direk DNA için PCR mix yapılabilir veya saklanacaksa 2-8 °C’de ya da 15-25 °C’de saklanır.

DNA elde edildikten **sonra nanophotometer (IMPLEN) ile DNA miktarı ölçülür. (DNA varlığını ispatlamak için)**

Product : Nanophotometer

Version : 7122VI.6.1

Seril Number: 1562

(fotospektrometre altinin markası)

Aynı zamanda da DNA varlığını ispatlamak için Beta globin pcr yapıldı.

Beta –Globin PCR’ı;

II-PCR MİX Hazırlama

A-Beta Globilin-PCR

a-PCR Amplikasyonu:

β-globilin HindIII-X bölgesine ait 268bp

Primer1 (PCO4)=5’-CAA-CTT-CAT-CCA-CGT-TCA-CC-3’

Primer2 (GH20)=5’-GAA-GAG-CCA-AGG-ACA-GGT-AC-3’

PCR Amplikasyonu için her tüpe: PCR core kit (Promega M7660) ve yukarıdaki şekilde düzenlenen primerler kullanılarak, steril 0,2 ml’lik mikrosentrifüj tüpünün içine her bir örnek için aşağıda belirtilen miktarlar kullanılarak PCR karışımı hazırlandı.

Ektrasyon örneği (hasta DNA örneği) = 5µl.

10XPCR 10 mmol/L Tris HCl, pH 8.3, 50 mmol/L KCl) = 2,5 µl (Final konsantrasyon 1XPCR buf.)

25Mm MgCl₂ = 3,0 µl (Final konsantrasyon 3 mmol/L)

10 mmol/L dNTP = 0,5 µl (Final konsantrasyon 0.2 mmol/L)

Spermidin = 1,25 µl (Final konsantrasyon 0.01gr/L)

50kU/LTaq DNA Polimerase = 0,125 µl

Primer1 (PCO4) = 0,25 µl (Final konsantrasyon 5µM)

Primer2 (PCO4) = 0,25 µl (Final konsantrasyon 5µM)

Distile su = 12,125 µl

Toplam 25 µl

b-Bio-rad my-Cycler system tipi termal Cycler'da:

İlk denatürasyon için

	Saat	Dak	Sn.
1 step 95 °C	0	10	0 (Ön denaturasyon)
2 step 95 °C	0	0	30 (Denature)
3 step 55 °C	0	0	30 (Anneal)
4 step 72 °C	0	0	30 (Axtend)
5 step go to 2 git			
cycle 40'da			
6 step 72 °C	0	10	0 (Son Extention)
7 step +4 °C	24	0	0
8 step END			

olacak şekilde programlandı.

c-PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi: PCR Amplikasyonundan sonra 1µl loading buffer +10 µl PCR ürünü 0,5 mgr/L etidyum bromid ile boyanmış % 1,5'lik agaroz jelinde uygulanan elektroforez işlemi 100V da 30-40dak yürüt. Örneklerde β-globilin HindIII-X bölgesine ait **268bp**'lık DNA Fragmanlarının varlığı araştırıldı. Jel UV ışığı kullanılarak görüntülenip fotoğraflandı

β-katenin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR):

PCR Miks Hazırlama:

a-PCR Amplifikasyonu:

Beta Catenin HindIII-X bölgesine ait 200bp'lik

Beta Catenin Primer dizisi

Upstream (Forward) : 5'-ATG-GAA-CCA-GAC-AGA-AAA-GC-3'

Downstream (Reverse): 5'-GCT-ACT-TGT-TCT-TGA-GTG-AAG-3'

PCR Amplifikasyonu için her tüpe; PCR core kit (*Promega M7660*) ve yukarıdaki şekilde düzenlenen primerler kullanılarak, steril 0,2 ml'lik mikrosantrifüj tüpünün içine her bir örnek için aşağıda belirtilen miktarlar kullanılarak PCR karışımı hazırlandı.

Ekstrasyon örneği	= 5 µl (100-200 ng/µl)
10XPCR (10 mmol/L Tris HCl, pH 8,3, 50 mmol/L KCl)	= 2,5 µl (Final konsantrasyon 1X)
25 Mm MgCl ₂	= 3 µl (Final konsantrasyon 3mmol/L)
10 mmol/L dNTP	= 0,5 µl (Final konsantrasyon 0,2 mmol/L)
50kU/LTaq DNA Polimerase	= 0,125 µl
Upstream (Forward) Primer1 (2,0 µmol/L)	= 0,5 µl (Final konsantrasyon 5µM)
Upstream (Reverse) Primer2 (2,0 µmol/L)	= 0,5 µl (Final konsantrasyon 5µM)
Distile su	= 12,875 µl

Toplam 25 µl

b-Bio-rad my-Cycler system tipi termal Cyclerda:

İlk denatürasyon için

	Saat	Dak	Sn.
1 step 94 °C	0	5	0 (Ön denaturasyon)
2 step 95 °C	0	1	0 (Denature)
3 step 58 °C	0	1	0 (Anneal)
4 step 72 °C	0	2	0 (Axtend)
5 step go to 2 git			
cycle 40'da			
6 step 72 °C	0	7	0 (Son Extention)
7 step +4 °C	24	0	0
8 step END			

olacak şekilde programlandı.

c-PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi: PCR amplikasyonundan sonra 1 µl loading buffer +10 µl PCR ürünü 0.5 mgr/L etidyum bromid ile boyanmış % 1,5'lik agaroz jelinde uygulanan elektroforez işlemi 100V da 60-80 dak yürüt. Ayrıca PAGE'de yapıldı. PAGE ise 29/1 oranında hazırlandı. Örneklerde β-catenin HindIII-X bölgesine ait **200 bp**'lık DNA Fragmanlarının varlığı araştırıldı. Jel UV ışığı kullanılarak görüntülenip fotoğraflandı.

3.3. Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse, ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum – maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği, gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı

E-kaderin antikoru için sitoplazmik, membranöz, membranöz ve stoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Tüm kesitte pozitif boyanan tümör hücrelerinin toplam tümör hücrelerine oranı hesaplandı.

Olguların E-kaderin ve β -katenin için boyanma dereceleri; boyanan hücre yok ise negatif (-), % 1 ile % 50 arasında hücre boyanmışsa (+), % 50 ile % 100 arasında hücre boyanmışsa (++) olarak değerlendirildi.

β -katenin için sitoplazmik, membranöz, membranöz ve stoplazmik boyanmalar pozitif olarak değerlendirildi.

PCR ürününde jelin çekilen fotoğrafı üzerinden belirlenen band aralıklarında tek veya çift band varlığı pozitif kabul edildi. Band görülmeyen ürünler negatif kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; 2005-2011 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 100 tiroid kanseri olgusu değerlendirildi.

Bunlardan 33'ü papiller kanser, 42'i papiller kanser foliküler varyant, 20'i foliküler karsinom, 5'i az diferansiye tümörlü hastalardı. Foliküler kanserli olan hastaları minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak ayırdı. Foliküler kanserlerden 12 minimal invaziv, 8 hasta yaygın invazivdi. Tüm hastalar PCR ve immünohistokimyasal olarak incelendi. PCR da β -katenin mutasyonu olup olmadığı araştırıldı.

İmmünohistokimyasal incelemede tüm hastalar E-Kaderin ve β -Katenin boyaları ile boyandı. Boyanma dereceleri (-), (+) ve (++) diye sınıflandırıldı. Boyanma paternleri ise membranöz, stoplazmik, membranöz ve stoplazmik diye ayrıldı. Tüm olgularda en sık membranöz boyanma tespit edildi.

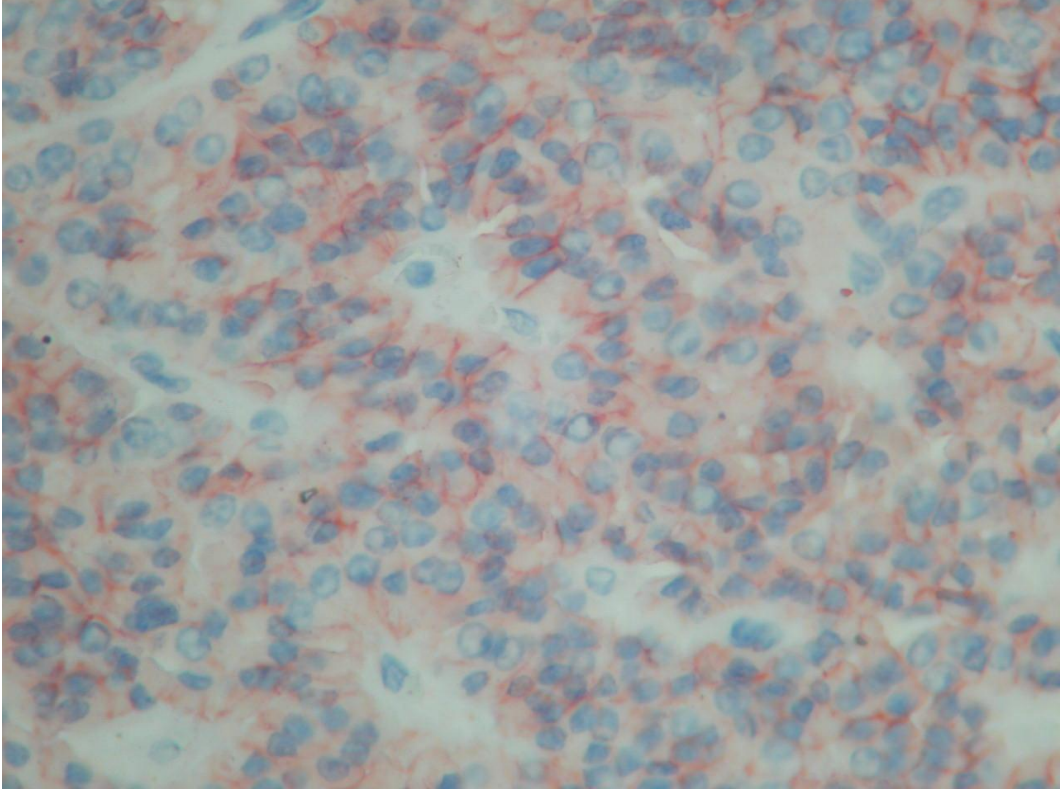
4.1. β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları

Hastaların tamamında β -katenin ile sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma saptandı. Nükleer boyanma görülmedi. 63 (% 63,0) olguda membranöz boyanma tespit edilirken, 13 (% 13,0) olgu β -katenin boyası ile boyanma göstermedi. β -katenin ile (++) boyanma en sık papiller kanser olan hastalarda 21 hastada (% 63,6) gözlemlendi. Papiller kanserli 21 (% 63,6) hasta (++) , 9 (% 27,3) hasta (+) , 3 (% 9,1) hasta (-) boyanma gösterdi. Papiller kanser foliküler varyantlı 20 (%47,6) hasta (++) , 20 (% 47,6) hasta(+), 2 (% 4,8) hasta (-) boyanma gösterdi. Foliküler karsinom minimal invaziv tipli 4 (% 33,3) hasta (++) , 7 (% 58,3) hasta (+) , 1 (% 8,3) hasta (-) boyanma gösterdi. Foliküler karsinom yaygın invaziv tipli 1 (% 12,5) hasta (++) , 3 (% 37,5) hasta (+) , 4 (% 50,0) hasta (-) boyanma gösterdi. Az diferansiye tümörlü hastaların 4 (% 80,0)'ü (-) boyanma gösterirken, 1 (% 20,0) hastada (+) boyanma saptandı. (++) boyanan olgu olmadı. Az diferansiye tümörlerin bloklarında kötü diferansiye alanlarda boyanma olmazken, iyi diferansiye alanlarda (++) boyanma saptandı.

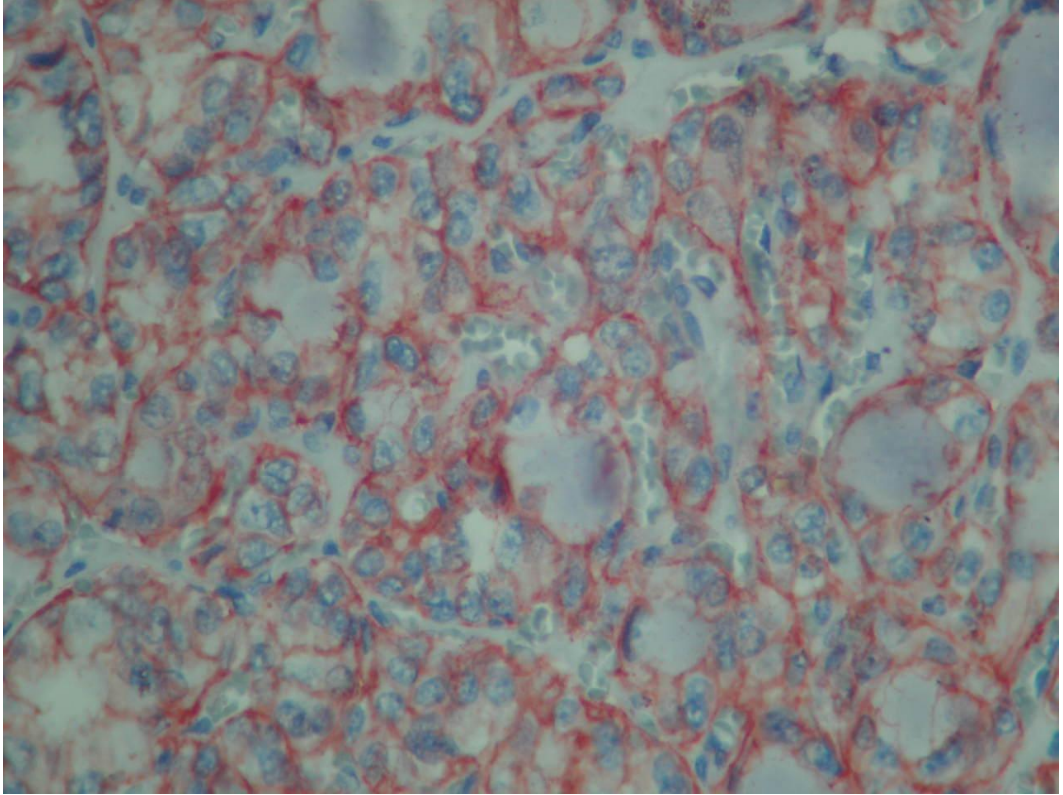
Papiller kanserden az diferansiye tümöre doğru gidildikçe boyanmanın azaldığı gözlemlendi (p 0,0001). β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları; β -katenin Boyanma Dereceleri (BKBD) ve β -Katenin Boyanma Paternleri (BKBP) Tümör Diferansiyasyonu Azaldıkça Azalmaktadır.

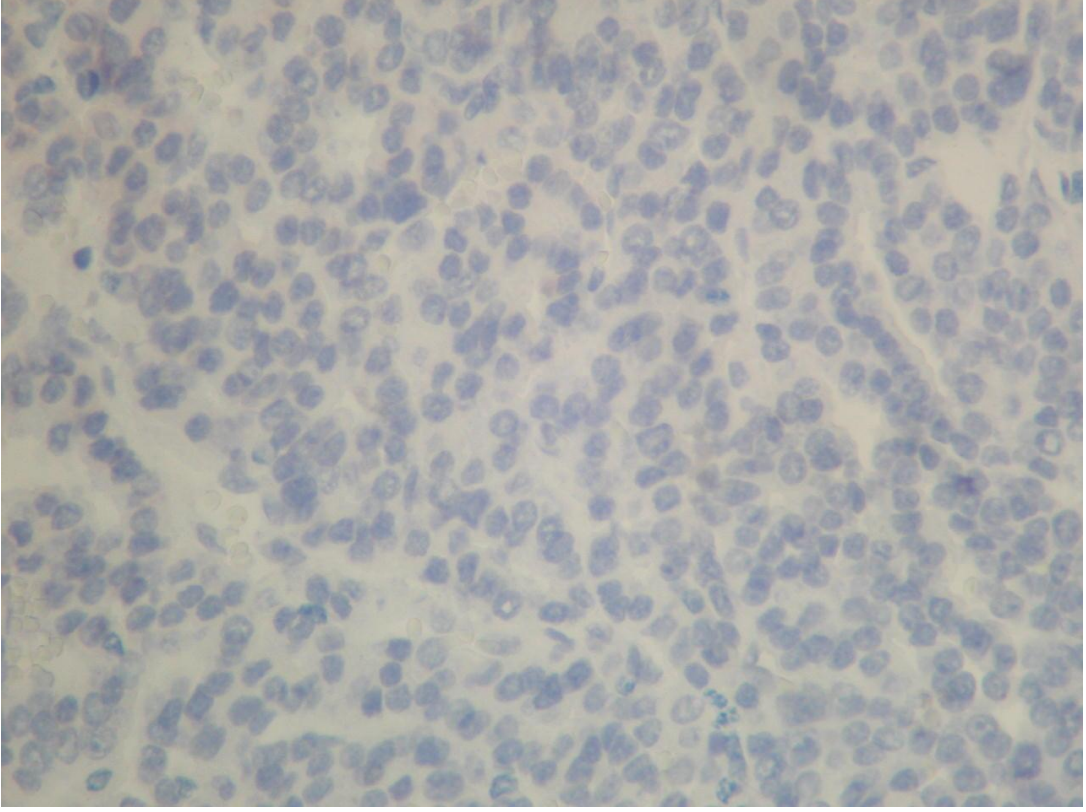
KANSER ÇEŞİDİ						
	Papiller Ca	Papiller Ca Foliküler varyant	Foliküler Ca minimal invaziv Tip	Foliküler Ca yaygın invaziv Tip	Az Diferansiye tm	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Cinsiyet						
Kadın	30 (90,9)	34 (81,0)	10 (83,3)	6 (75,0)	2 (40,0)	
Erkek	3 (9,1)	8 (19,0)	2 (16,7)	2 (25,0)	3 (60,0)	0,089
BKBD						
(-)	3 (9,1)		1 (8,3)	4 (50,0)	4 (80,0)	
(+)	9 (27,3)	20 (47,6)	7 (58,3)	3 (37,5)	1 (20,0)	
(++)	21 (63,6)	20 (47,6)	4 (33,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	0,0001
BKBP						
Boyanmayan	2 (6,1)	2 (4,8)	1 (8,3)	4 (50,0)	4 (80,0)	
Membranöz	20 (60,6)	32 (76,2)	7 (58,3)	3 (37,5)	1 (20,0)	
Membranöz+ stoplazmik	8 (24,2)	5 (11,9)	4 (33,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Stoplazmik	3 (9,1)	3(7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0001



Şekil 5. Papiller karsinom β -katenin ile (++) boyanma



Şekil 6. Foliküler karsinom β -katenin ile (+) boyanma



Şekil 7. Az diferansiye tm karsinom β -katenin ile (-) boyanma

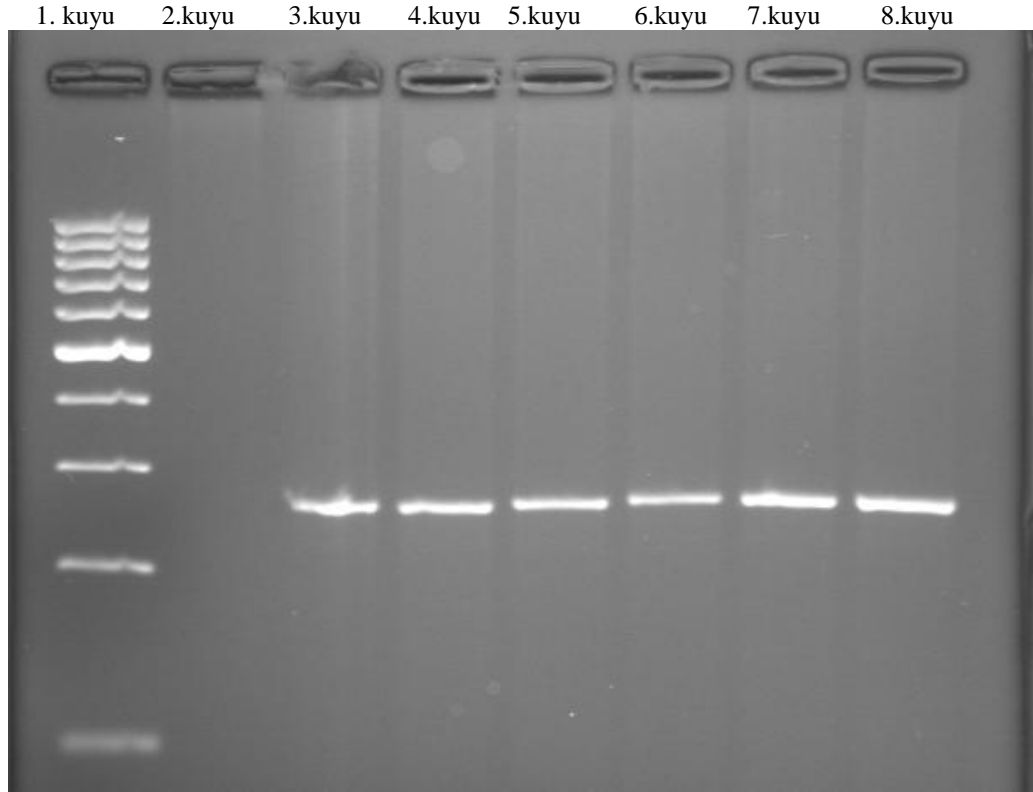
4.2. PCR ile β -katenin Mutasyonu

β -katenin (CTNNB1) gen mutasyonu tüm olguların 44 (% 44,0) tanesinde pozitif saptanmıştır. Papiller ca olgularının 14 (% 42,4) ünde, papiller ca foliküler varyant olgularının 16 (% 38,1)'sında, foliküler ca minimal invaziv olgularının 8 (% 66,7)'inde, foliküler yaygın invaziv olgularının 4 (%50,0) ünde, az diferansiye tümörlerin 2 (% 40,0)'sinde pozitif olup kanser çeşidi ile PCR mutasyonu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Boyun diseksiyonu yapılmış olan hastaların 4(% 40,0)'nüde β -katenin (CTNNB1) gen mutasyonu pozitif olup, yapılmayan hastaların 40 (% 44,4)'ında pozitifdir. Bunlar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

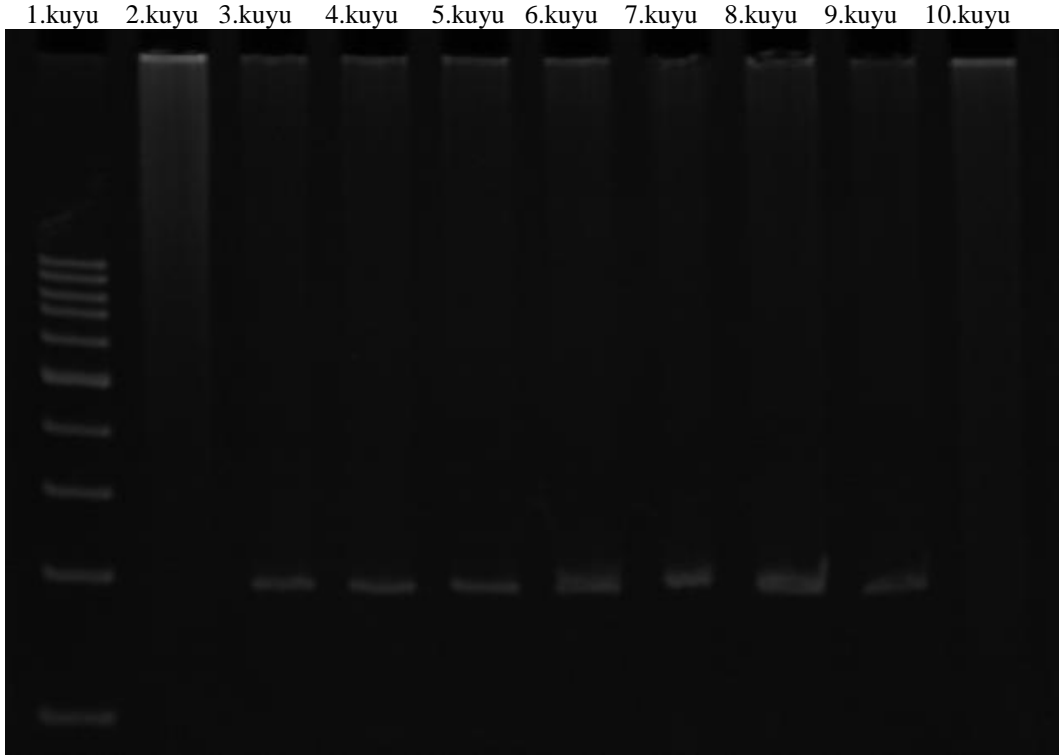
β -katenin Mutasyonu ile kanser çeşidi arasındaki ilişki Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. β -katenin Mutasyonu ile Kanser Çeşidi Arasındaki İlişki

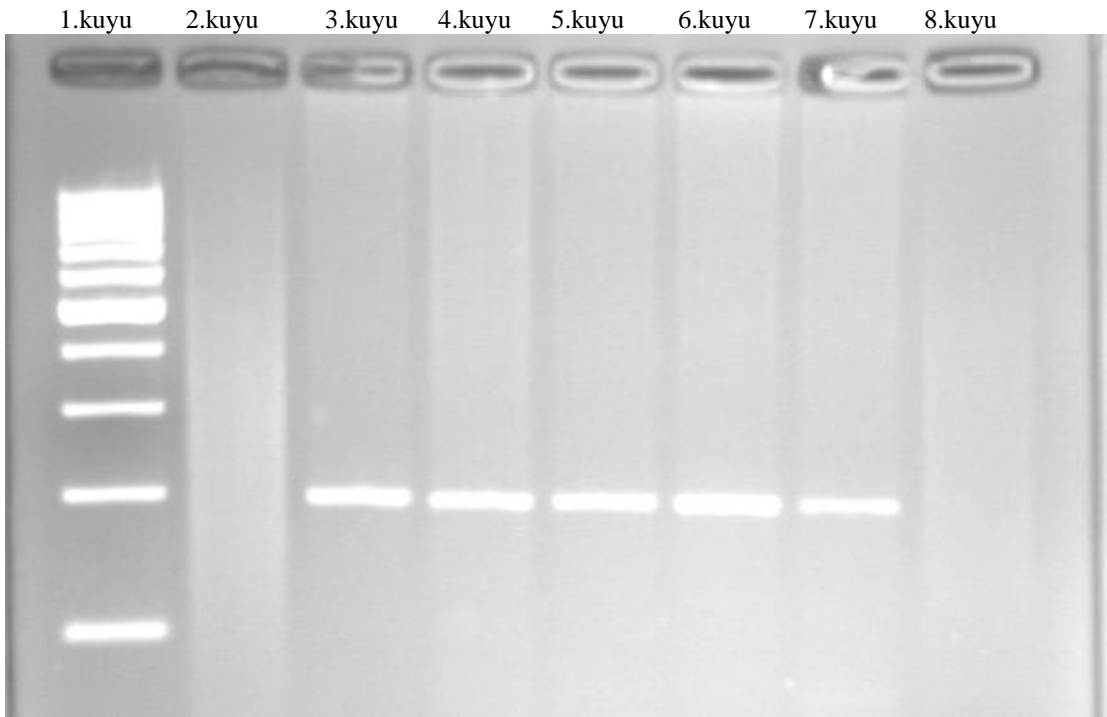
KANSER ÇEŞİDİ						
	Papiller Ca	Papiller Ca Foliküler varyant	Foliküler Ca minimal invaziv Tip	Foliküler Ca yaygın invaziv Tip	Az Differansiye tm	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Cinsiyet						
Kadın	30 (90,9)	34 (81,0)	10 (83,3)	6 (75,0)	2 (40,0)	
Erkek	3 (9,1)	8 (19,0)	2 (16,7)	2 (25,0)	3 (60,0)	0,089
PCR						
Pozitif	14 (42,4)	16 (38,1)	8 (66,7)	4 (50,0)	2 (40,0)	
Negatif	19 (57,6)	26 (61,9)	4 (33,3)	4 (50,0)	3 (60,0)	0,512



Şekil 8. Agaroz jelle yürütülen β -globin PCR görüntüsü, 1. kuyu Marker (100 bp), 2. kuyu negatif kontrol, 3. kuyu pozitif kontrol (268 bp) , 4-5-6-7-8. kuyu pozitif ol



Şekil 9. PAGE (Poliakrilamide jel elektroforezle) yürütülen β -katenin (CTNNB1) mutasyonu PCR görüntüsü, 1. kuyu Marker (100 bp), 2. kuyu negatif kontrol, 3. kuyu pozitif kontrol (200 bp) , 4-5-6-7-8-9. kuyu pozitif olgu, 10. kuyu negatif olgu



Şekil 10. Agaroz jelle yürütülen β -katenin (CTNNB1) mutasyonu PCR görüntüsü, 1. kuyu Marker (100 bp), 2. kuyu negatif kontrol, 3. kuyu pozitif kontrol (200 bp), 4-5-6-7. kuyu pozitif olgu, 8. kuyu negatif hasta

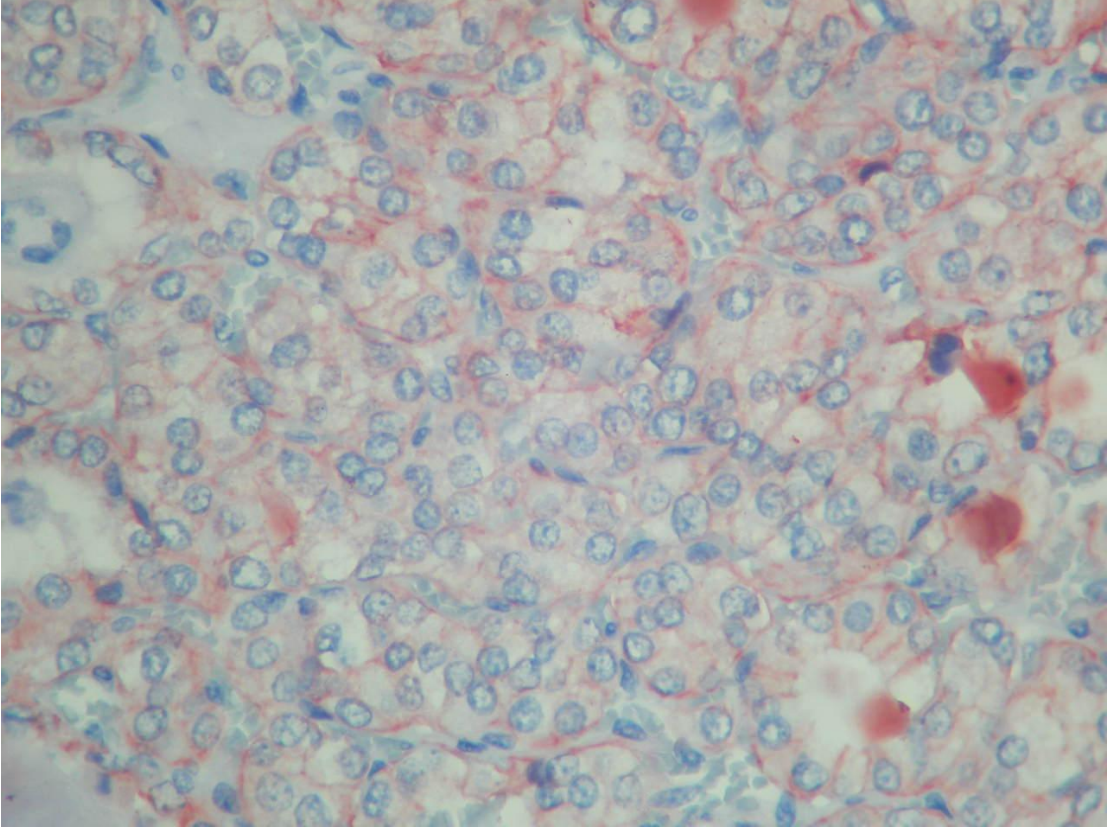
4.3. E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları

Hastaların tamamında ile sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma saptandı. Nükleer boyanma görülmedi. 53 (% 53,0) olguda membranöz boyanma tespit edilirken, 19 (% 19,0) olgu E-kaderin boyası ile boyanma göstermedi. E-kaderin ile (++) boyanma en sık papiller kanser olan hastalarda 13 hastada (% 39,4) gözlemlendi.

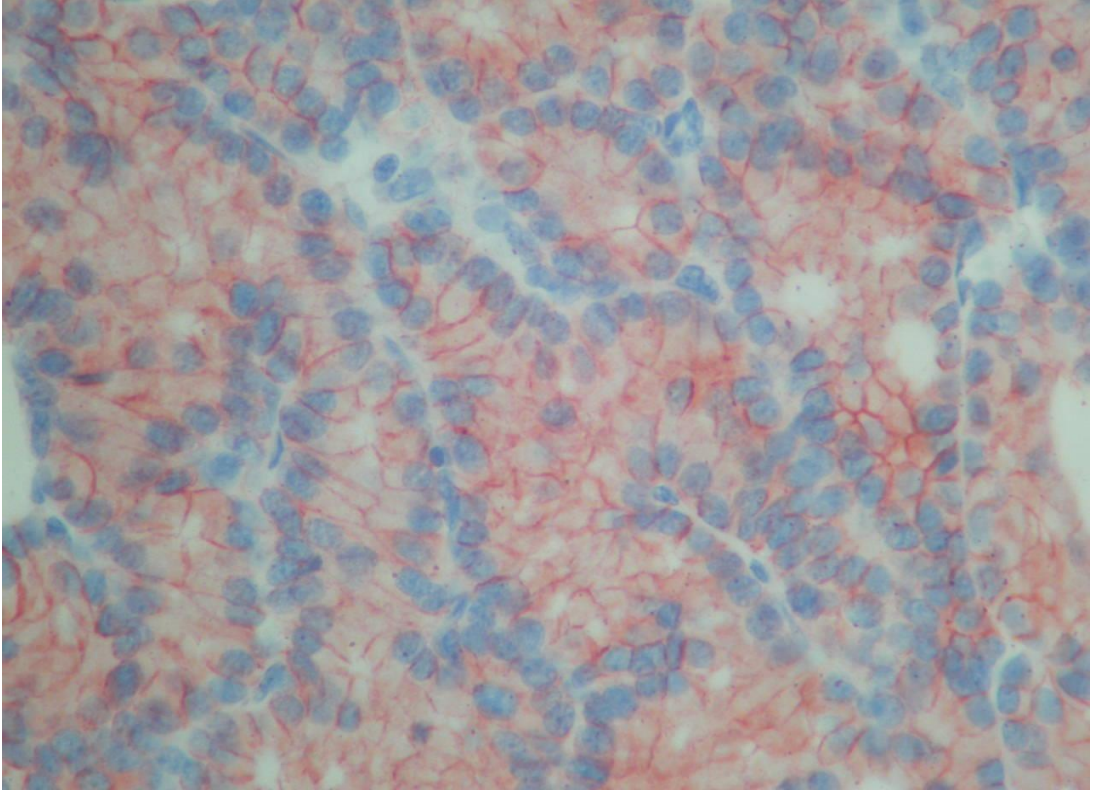
β -kateninde olduğu gibi E-kaderin ile boyanmada da papiller kanserden az diferansiye tümöre doğru gidildikçe boyanmanın azaldığı gözlemlendi (p=0,0001). E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları

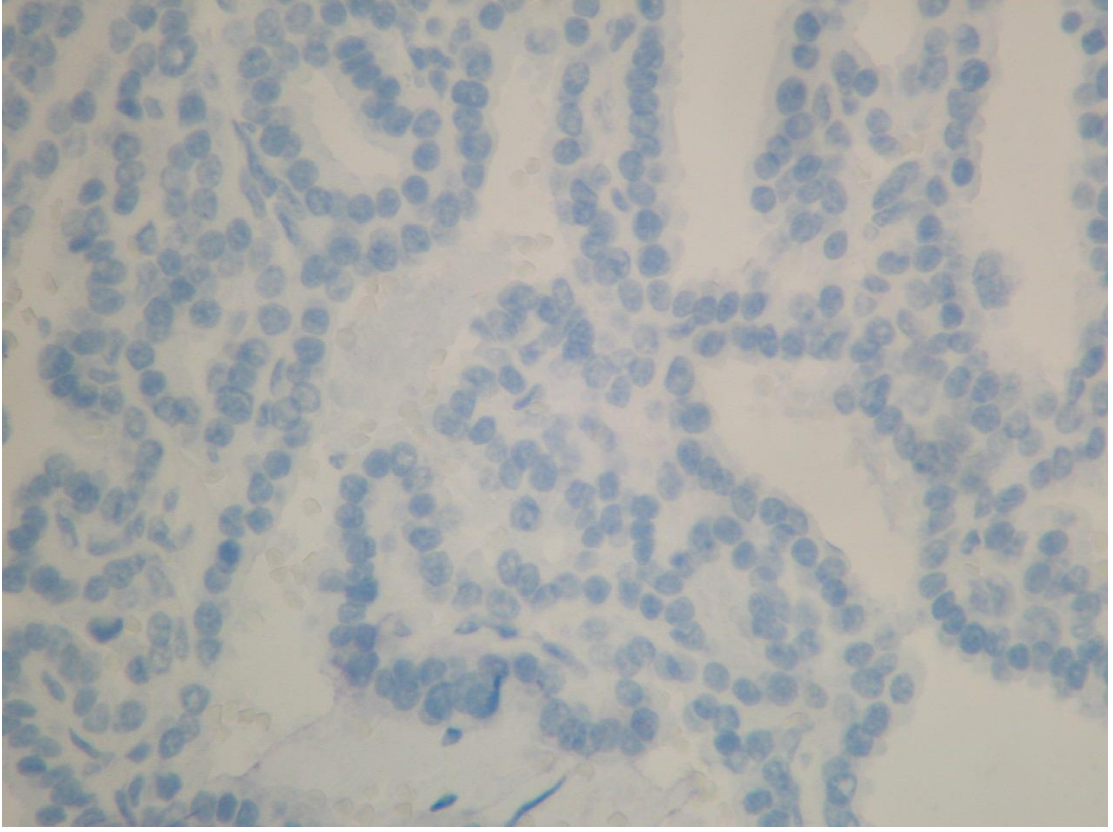
KANSER ÇEŞİDİ						
	papiller ca	papiller +foliküler varyant	foliküler minimal invaziv	foliküler yaygın invaziv	az diferansiye tm	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
EKBD						
(-)	2 (6,1)	7 (16,7)	1 (8,3)	5 (62,5)	4 (80,0)	
(+)	18 (54,5)	23 (54,8)	9 (75,0)	3 (37,5)	1 (20,0)	
(++)	13 (39,4)	12 (28,6)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0001
EKBP						
Boyanmayan	2 (6,1)	7 (16,7)	1 (8,3)	5 (62,5)	4 (80,0)	
Membranöz	18 (54,5)	29 (69,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	
Membranöz+ stoplazmik	10 (30,3)	4 (9,5)	6 (50,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	
Stoplazmik	3 (9,1)	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0001



Şekil 11. Papiller karsinom (++) E-kaderin ile boyanma



Şekil 12. Papiller karsinom (+) E-kaderin ile boyanma



Şekil 13. Az diferansiye karsinom E-kaderin ile (-) boyanma

4.4. Sağkalım Sonuçları

Tiroid kanserleri genel olarak iyi prognozlu tümörler olup papiller kanser için 20 yıllık sağkalım oranı düşük riskli hastalarda % 98, yüksek riskli hastalarda % 50 olarak bildirilmiştir. Bizim olgularımızda 33 tane papiller kanserli hastanın 5 yıllık takibinde 2 hasta (% 6,1) exitus olmuştur. Az diferansiye tümörlü hastaların 5 yıllık takibinde 3 hasta (% 60,0) exitus olmuştur. Papiller kanserden az diferansiye tümöre doğru exitus anlamlı bir şekilde artmıştır ($p=0,010$). Boyun diseksiyonu yapılmış olan hastalarla yapılmayan hastalarda prognoz açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0,068$).

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri tüm kanser olgularının yaklaşık % 1 kadarını oluşturmalarına karşın endokrin sistemde en fazla görülen kanserdir. Selim tiroid hastalarında olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür. ¹ Bizim çalışmamızda 82 bayan hasta, 18 erkek hasta incelenmiştir.

Tiroid bezinde primer malign hastalığa neden olabilecek dört hücre tipi bulunur. Bunlar Folliküler hücreler, parafolliküler hücreler, bağ dokusu hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleridir. Folliküler hücreler papiller tiroid karsinomu, Folliküler tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomundan, parafolliküler hücreler meduller tiroid karsinomundan, bağ dokusu hücreleri sarkomlardan, bağışıklık sistemi hücreleri ise lenfomadan sorumludurlar. Tiroid bezinin metastatik hastalığı da söz konusudur. Tiroid bezine klinik olarak önem taşıyan metastazların primeri renal hücreli karsinom, meme karsinomu, akciğer karsinomu, malign melanoma, larenks karsinomu ve kolon karsinomudur. ⁹⁹

Tiroid kanserlerinin büyük bölümü (% 90-95) folikül epitel hücresinden kaynaklanan ve diferansiye kanserler olan papiller ve foliküler tiplerden oluşur. Geri kalan bölümünü ise daha agresif seyirli ve kötü prognozlu olan medüller kanser ile anaplastik kanser teşkil eder.

Tiroid kanserleri diğer kanser türlerine göre daha az görülür ve hastalığın seyri oldukça iyidir. Eğer doğru tanı ve tedavi uygulanırsa hastalık tamamen ortadan kaldırılabilir. Toplumda görülme sıklığı % 4,2'dir. Hayat boyunca kadınlarda tiroid kanseri riski yaklaşık % 0,7, erkeklerde ise % 0,25'tir. Bu yüzdelerden de anlaşılacağı gibi az rastlanan bir kanserdir. A.B.D'de her yıl 12 bin yeni tiroid kanseri vakası ortaya çıkmaktadır.

Tiroid kanseri tanısına katkısı en iyi test tiroid ince iğne aspirasyonudur. Tiroidin palpasyonunda farkedilen tek, sert ve fikse nodülün varlığı ile birlikte bölgesel lenfadenopati, kanseri düşündürmelidir. Tiroid kanseri tanısında laboratuvar testlerinin yardımı oldukça sınırlıdır. Tiroid nodülü olan hastaların çoğunda serum T4 düzeyi

normaldir. Serum düzeyi artan tiroksin aşırı T4 salgılayan foliküler kanserin bulunduğunu gösterir. Serum kalsitonin ve kalsitoninle ilgili peptid düzeyi yükselen hastada, medüller tiroid kanserinden kuşulanmalıdır.

Tiroid kanserlerinin tedavisinde total tiroidektomi uygulanmalıdır. Geride kalan tiroid dokusuna radyoaktif iyot verilmelidir. İyot-131 tedavisinin başarılı olabilmesi için, normal tiroid dokusunu, olanak olduğu kadar azaltmak, hatta mümkünse, tümüyle ortadan kaldırmak gerekmektedir. Bunun için tiroid kanserinde total tiroidektomi eğer lenf nodu metastazı mevcutsa ameliyata boyun diseksiyonu eklenmelidir.

Medüller kanser radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermez. Bu kanser türü cerrahi, radyasyon ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Anaplastik kanserlerde kemoterapi ve radyasyon denenebilir ve bazı olgularda hava yollarının obstrüsyonu geciktirilebilir.

Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır. İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-kaderin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir.¹⁰⁷

Dokuların gelişimi, korunması ve tamiri için hücre çoğalması hücre adezyonu ve hücre hareketi arasında bir dengeye ihtiyaç duyulur. Aynı şekilde tümör başlangıcı ve ilerlemesi hücre çoğalması ve hayatta kalmasını sağlayacak genlerdeki anormaliklere bağlı olmayıp aynı zamanda hücre adezyonu ve hücre hareketini sağlayan genlere de bağlıdır. E-kaderin fonksiyon kaybı benign adenomların hızlı bir şekilde invaziv metastazik karsinomlara dönüşümüne neden olur.¹⁰⁷

B-katenin Wnt sinyal yolunda yer alan submembranöz bir proteindir, 3p21'de lokalizedir, CTNNB1 tarafından kodlanır. İmmünohistokimyasal yöntemle β -katenin normal tiroid dokusunda sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma göstermektedir.¹⁰⁰ Tiroid kanserlerinde tümörün differansiyasyonuna bağlı olarak sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma izlenmektedir, tümör diferansiyasyonu azaldıkça pozitiflik oranı da azalmaktadır.

Bizim çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemle yapılan E-kaderin ve β -katenin boyalarıyla boyanmada iyi diferansiye tümörden az diferansiye tümöre doğru

gidildikçe tümör prognozu kötüleşmekte buna paralel olarak boyanma azalmaktadır (p=0,0001).

Papiller kanserler daha sıklıkla lenfojen metastaz yaparlar. Foliküler kanserler hematojen yayılım ile akciğer, karaciğer ve kemik gibi dokulara yayılırlar; ancak lenfojen yayımda görülebilir. Lenf nodu metastazı saptanan hastalara modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanırken profilaktik boyun diseksiyonunun çocuklarda görülen papiller kanser dışında papiller tiroid kanserinde yeri yoktur. Bizim çalışmamızda papiller karsinomlu 6 hastaya, yaygın invaziv foliküler karsinomlu 2 hastaya ve az diferansiye tip olan 2 hastaya lenf nodu boyun diseksiyonu yapılmıştır. 8'i kadın toplam 10 hastaya (% 10) boyun diseksiyonu yapılmıştır. Boyun diseksiyonu ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,837). Boyun diseksiyonu ile kanser çeşidi arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p= 0,068); ancak daha sıklıkla papiller ve papiller foliküler varyant olan hastalara uygulanmıştır.

Brabant ve arkadaşları 1993'te yaptığı bir çalışmada, ¹⁰⁸ 10 normal tiroide, 21'iyi huylu tiroid hastalığı olan hastada (toksik difüze guatr; multinodüler guatr; foliküler adenomlar), 6 anaplastik tiroid karsinomlu hastada ve 23 papiller karsinomlu hastada immünofluoresan yöntemi ile E-kaderin çalışmıştır. Bu çalışma normal insan tiroidinde ve neoplastik foliküler epitelde Northern blot (boyalı) analizi ve immünofluoresan analizi kullanılarak yapılmıştır. İyi huylu tiroid hastalıklarında E-kaderin düzeyleri normal olarak bulunurken; papiller kanserde normale yakın ya da oldukça düşük bulunmuş. Anaplastik tiroid karsinomlarında ise E-kaderin ekspresyonu oldukça düşük ya da ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak tiroid malignitelerinde E-Kaderinin hem gen ekspresyonu hem de posttranskripsiyonal kontrolünde bir bozukluk olduğunu düşünülmüş ve E-kaderinin tümör yayılımından da sorumlu tutulmuştur.

Bizim çalışmamızda tiroid kanseri olan 100 hasta incelendi. E-Kaderin ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada papiller tip olan 2 hasta (% 6,1), papiller tip foliküler varyant olan 7 hasta (% 16,7), foliküler karsinom minimal invaziv tip olan 1 hasta (% 8,3), foliküler karsinom yaygın invaziv tip olan 5 hasta (% 62,5) az diferansiye tümörlü 4 hasta (% 80) E-kaderin ile negatif boyanmıştır. İyi diferansiye tümörden az diferansiye tümöre doğru gidildikçe boyanmanın azaldığı gözlenmiştir (p=0,0001). Az diferansiye tümörler incelenirken aynı preparatın iyi diferansiye

alanların da (++) boyanma gözlenirken, kötü diferansiye alanlarda hiç boyanma gözlemlenmemiştir.

Rostan ve arkadaşlarının 2001'de yaptıkları çalışmada, ¹⁰⁹ 127 tiroid kanserli hastayı incelemiştir. Bu hastaların 12'si iyi huylu tiroid hastası, 58'i iyi diferansiye kanser, 28'i kötü diferansiye kanser ve 29'u undiferansiye kanserdir. İnsanlardaki çeşitli kanserlerde β -katenin mutasyonu ya da disregülasyonu mevcuttur. Bu çalışmada, 127 hastadan 145 tümörlü doku örneği alınmış, bu örnekler üzerinde β -katenin düzey değişikliği değerlendirilmiştir. İmmünoflöresan ve mutasyon analizi yapılarak β -katenin düzeyleri tespit edilmiştir. 115 kanserli hastanın hepsinde ve tiroid adenomlu hastaların % 66'sında β -katenin düzeyi azalmış bulunmuştur. Karsinomlu hastalar arasında tümör diferansiyasyon kaybının artması, β -katenin düzeyinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Azalmış membran β -katenin ekspresyonu kadar β -katenin'in CTNNB1 exon 3 mutasyonları, konvansiyonel tiroid kanseri göstergelerinden bağımsız olarak kötü prognozla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak β -katenin disregülasyon analizi, tiroid kanserlerinin subtiplendirmesinde ve sonuçların daha doğru değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir. β -katenin downregülasyonu, anormal nükleer ekspresyonu, CTNNB1 Exon 3 mutasyonu; agresif tümör fenotipi ve kötü prognoz için birer marker olabileceğini vurgulamışlardır.

Naito ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları ¹¹⁰ çalışmada, immünohistokimyasal yöntem kullanılarak 60 normal tiroid dokusu, 82 foliküler adenom, 53 papiller karsinom, 4 foliküler karsinom, 2 medüller karsinom ve 5 anaplastik karsinomlu doku incelemiştir. Papiller karsinomda E-kaderin ekspresyonu normal dokuya ve foliküler adenoma göre belirgin biçimde azaldığını gözlemlemiştir. Lenf nodu metastazı olan papiller karsinomlu hastalarda metastazı olmayan hastalara göre E-kaderin düzeyi düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı olan 10 hastaya (% 10) boyun diseksiyonu yapılmıştır. 4 hastada (% 40) PCR ile yapılan β -katenin mutasyonu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,788$). İmmünohistokimyasal incelemede β -katenin boyanma derecelerine bakıldığında boyun diseksiyonu yapılmış olan 6 hastada (% 60) β -katenin ile hiç boyanma gözlenmemiştir ($p=0,0001$). E-kaderin boyanma derecelerine bakıldığında boyun diseksiyonu yapılan hastaların 7 (% 70) tanesinde boyanma gözlenmemiştir ($p=0,0001$). E-kaderin ekspresyonunun azalması

bölgesel lenf nodu metastazında ve tümör malignitesinin potansiyalizasyonunda rol oynayabilmektedir.

Brecelj ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları çalışmada,¹¹¹ foliküler karsinomlu 54 hastada E-kaderin ekspresyonunu değerlendirmek, E-kaderin ekspresyonunun çeşitli patolojik özellikleriyle uzak metastazı olmayan hastalardaki sağkalım (DMFS) ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Yöntem olarak immünoflöresan kullanılmıştır. 54 hastanın 20'sinde yaygın invaziv foliküler karsinom olduğu tespit edilmiştir. Tek değişkenli analizde, DMFS oranı erkek hastalarda, yaygın invaziv foliküler kanserde, kötü diferansiye kanserde belirgin biçimde düşük bulunmuştur ve E-kaderin ekspresyonu azaldığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise, sadece E-kaderin ekspresyonu ile invazyon dereceleri bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmada E-kaderin ekspresyonunun yaygın invaziv foliküler karsinomda prognostik marker olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Bunun yanında, daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır.

Epitelyal tümörlerin oluşumunda E-kaderin bağlantılı hücre yapışmasının bozulması gerekmektedir. Kötü diferansiye infiltratif tümörlerde E-kaderin fonksiyon kaybı erken dönemde olmakta ve buna bir mutasyon sebep olmaktadır. Bunun dışında iyi diferansiye tümörlerde E-kaderin fonksiyon kaybı transkripsiyonel veya posttranskripsiyonel dönemde yani geç dönemde olmaktadır. E-kaderin hücreler arası yapışıklığı sağlar ve hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir. Böylece E-kaderinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰⁷

Wiseman ve arkadaşları 2005'te yaptıkları bir çalışmada,¹¹² 12 anaplastik karsinomlu hasta dokuları üzerinde E-kaderin ve β -katenin tümör ekspresyonlarını değerlendirmek için immünohistokimya tekniği kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmada anaplastik tiroid karsinomasına dönüşümde E-kaderin/ β -katenin ekspresyonundaki değişimleri incelenmiştir.

Anaplastik tümörde E-kaderin ve β -katenin ekspresyonları farklılaşmış tümörlere göre düşük düzeyde bulunmuştur. E-kaderin ve β -katenin düzeyleri farklılaşmış tümörlerde E-kaderin için % 92 ve β -katenin için % 67 oranındadır. Bu oranlar anaplastik tümörlerde E-kaderin için % 17 ve β -katenin için % 50'dir.

Anaplastik tiroid kanseri, daha önceden var olan farklılaşmış tiroid kanserinden gelişir. E-kaderin katenin proteiniyle kompleks oluşturan hücre-hücre yapışma molekülü olarak fonksiyon görür.

Bu bulgular, anaplastik tiroid karsinomasına dönüşen farklılaşmış tümörlerle ilişkili E-kaderin ve β -katenin kompleksinde bir dengesizlik olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda E-kaderin ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada 63 (% 63,0) olguda membranöz boyanma, 18 (% 18) olguda membranöz+stoplazmik boyanma, 6 (% 6) olguda stoplazmik boyanma gözlenirken, 13 (% 13) olguda hiç boyanma gözlenmemiştir. Papiller ca olgularının 2 (% 6,1)'inde, papiller ca foliküler varyant olgularının 7 (% 16,7)'sinde, foliküler ca minimal invaziv olgularının 1 (% 8,3)'inde, foliküler yaygın invaziv olgularının 5 (% 62,5)'inde, az diferansiye tümörlerin 4 (% 80)'ünde boyanma gözlenmemiştir (p=0,0001). Lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan 10 hastanın 6 (% 60)'sında anlamlı bir şekilde E-kaderin ekspresyonu azalmıştır (p=0,0001).

Bu sonuçlar; E-kaderin ekspresyonunun azalması tümör diferansiyasyonunun azalmasında ve tümörün metastaz yapmasında katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.

Rao ve arkadaşları 2005'te yaptıkları çalışmada, ¹¹³ ATC'li hastalarda selektif tirozin kinaz inhibitörü olan imanitibin antitümör etkisi ve diferansiye tümörlerdeki etkisi üzerine çalışmışlar. Histolojik olarak ATC'li olduğu kanıtlanan 12 tümürlü dokunun altısında en az bir adet imanitibe duyarlı tirozin kinaz gösterilmiştir. Wnt sinyalinin disregülasyonu neoplastik tiroisit poliferasyonunda anahtar role sahiptir. Wnt/ β -katenin kaskadındaki rolü ve yolağın modülasyonundaki yeriyle ilgili bağlantı açık değildir. ATC'lerde imanitibin terapötik etkisi tartışmalıdır. Aynı zamanda moleküler mekanizması da açık değildir. İmanitib, β -katenin ekspresyonunu dramatik bir biçimde düşürmüştür. Aynı zamanda imanitib, β -katenini nikleustan hücre membranına taşınmasını tekrar düzenlemiştir. E-kaderin/ β -katenin bağlanmasını artırarak bağlantı kavşaklarını stabilize ederek kanserin invazivleşmesini azaltmıştır. Uygun ATC'li hastalarda imanitibin anti kanser etkisinden yararlanılabileceği yazarlar tarafından belirtilmiştir.

Sonuç olarak; E-kaderin kalsiyum bağımlı hücre adezyon molekülüdür.

E-kaderin sentezi hücre farklılaşması, normal gelişimi ve hücre göçünde merkezi öneme sahiptir. E-kaderin-katenin ile kompleks yaparak hücre adezyonunda rol alırlar. β -katenin mekanik rolden çok düzenleyici bir rol oynar.

İyi diferansiye tümörlerden kötü diferansiye tümörlere doğru gidildikçe E-kaderin ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. E-kaderin ve β -katenin kompleksinde gelişen bir dengesizlik iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere dönüşümünde rol oynamakta ve aynı zamanda bölgesel lenf nodu metastazı gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Rostan ve arkadaşlarının 2001'de yaptıkları çalışmada, ¹⁰⁹ 127 tiroid kanserli olgu üzerinde CTNNB1 exon 3 mutasyonlarını araştırmışlar ve agresif tümör fenotipi ve kötü prognoz için birer marker olabileceğini vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda PCR ile 44 (% 44) hastada β -katenin CTNNB1 mutasyonu saptanmıştır. E-kaderin ve β -katenin düzeylerinin azalmasının kötü prognozla ilişkili olduğu kaçınılmazdır. Bu gözlemler, E-kaderin-katenin ekspresyonunun tiroid tümörlerindeki farklılaşma için prognostik bir role sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

E-kaderin/ β -katenin kompleksini spesifik olarak hedefleyen antikanser ajanlar geliştirilmektedir ve bu ajanlar azdiferansiye tiroid kanseri tedavisi için de araştırılmalıdır. Böylelikle fatal malignitesi olan hastalar için bir tedavi umudu olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Ünal A.** *Klinik Cerrahi Onkoloji*. Tiroid Kanserleri **1997**;27: 351-360
- 2- **Sadler GP, Clark OH.** *Thyroid and parathyroid*. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; **1999**;1661-1687.
- 3- **Sadler GP, Clark OH.** *Thyroid and parathyroid*. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: Principles of surgery, 7th ed. McGraw-Hill. New York. **1999**;36:1661-1687
- 4- **Ureles AL.** *Thyroidology-Reflections on Twentieth Century History*. Falk S (ed) Thyroid Disease. Raven Press. New York. **1990**;1: 1-14
- 5- **Henry JF.** *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekurrent and external laryngeal nerves*. Clark OH, Duh QY(ed). Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia. **1997**; 2: 8-14
- 6- **İşgor A.** *Fonksiyonel embriyoloji*. İşgor A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; **2000**;3-12.
- 7- **Yılmaz C.** *Embriyoloji*. Yılmaz C (ed). Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; **2005**;6-8.
- 8- **Henry JF.** *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves*. Clark O.H, Duh Q.Y . Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. **1997**;8-14.
- 9- **Sanders LE, Cady B.** *Embryology and developmental abnormalities*. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Phidelphia: WB Saunders comp. **1991**;5-12.
- 10- **Buckman LT.** Lingual Throid. *Laryngoscope* **1986**;46:765-784.
- 11- **Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ.** *Anatomy of the thyroid gland*. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer –Verlag **1995**; 31-44.
- 12- **Dere F.** Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. *Anatomi* **1990**; 497-502-67
- 13- **Hansen JT.** *Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum*. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher **1997**;15-27.
- 14- **Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ.** *Anatomy of the thyroid gland*. In Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag. New York. **1995**;31-44
- 15- **Kuran O.** *Sistematik anatomi*. 3. baskı. Filiz kitabevi. İstanbul. **1993**; Bölüm 7: 631-632

- 16) **Scanlon MF, Weightman DR, Shale DJ, Mora B, Heath M, Snow MH, Levis M, Holl R.** Dopamine is a physiological regulator of thyrotropin (TSH) secretion in man. *Clin Endocrinol* **1979**; 10: 7-12
- 17) **Lamberts SWJ, Zuyderwijk J, den Holder F, van Koetsveld P, Hofland L.** Studies on the conditions determining the inhibitory effect of somatostatin on adrenocorticotropin, prolactin, and thyrotropin release by cultured rat pituitary cells. *Neuroendocrinology* **1989**;50: 44-50
- 18) **Malender A, Ericsson, LE, Sundler F.** Sympathetic regulation of thyroid hormone secretion. *Life Sci* **1974**;14: 237-242
- 19) **Van Sande J, Dumont JE, Melander A, Sundler F.** Presence and influence of cholinergic nerves in the human thyroid. *J. Clin Endoc Metab* **1980**;51: 500-505
- 20) **Hakanson R, Bottcher G, Ekbal E, Grunditz T, Sundler F.** *Functional implications of messenger coexpression in neurons and endocrine cells.* In: Schwartz TW, Hilsted LH, Rehfeld, JF, eds. Neuropeptides and their receptors. Copenhagen, Munksgaard, **1990**;211-215
- 21) **Dey M, Michalkiewicz M, Huffman L, Hedge GA.** NPY is not a primary mediator of the acute thyroid blood flow response to sympathetic nerve stimulation. *Am J Physiol* **1993**;265:E24
- 22) **Esteves RZ, van Sande J, Dumont JE.** Nitric oxide as a signal in thyroid, *Mol Cell Endocrinol* **1992**;90: R1
- 23) **Grunditz T, Persson P, Hakanson R, Absod A, Böttcher G, Rerup C, Sundler F.** *Helodermin-like peptides in thyroid C cells: stimulation of thyroid hormone secretion and suppression of calcium incorporation into bone.* Proc Natl Acad Sci USA **1989**; 86:1357-1362
- 24) **D'Alessandro MM, Malik M, Reed HL, Homer LD.** *Changes in triiodothyronine (T3) mononuclear leukocyte receptor kinetics after T3 administration and multiple cold air exposures.* Receptor **1994**;4: 259-265
- 25) **Lewitus Z, Hasenfrantz J, Toor M.** ¹³¹I uptake studies under hot climatic condition. *J Clin Endocrinol Metab* **1964**;24:1084
- 26) **Hanns-Christian G, Kirsh K, Ricker L, Schobersberger W.** Time course of erythropoietin, triiodothyronine, thyroxine, and thyroid stimulating hormones at 2,315 m. *J Appl Physiol* **1994**;76:1068-1073
- 27) **Sheinfeld M, Leach CS, Johnson PC.** Plasma thyroxine changes of the Apollo Crewmen, *Aviat Space Environ Med* **1975**;46:47-55
- 28) **O'Connell M, Robbins DC, Horton ES, Sims EHS, Danforth E.** Changes in serum concentrations of 3,3,5-triiodothyronine and 3,5,3-triiodothyronine during prolonged moderate exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* **1979**;49:242-260
- 29) **Loucks AB, Laughlin GA, Mortola JF, Girton L, Nelson JC, Yen SS.** Hypothalamic-pituitary-thyroidal function in eumenorrhetic and amenorrhic athletes. *J Clin Endocrin Metab* **1992**;75:514-520
- 30) **Weiss SJ, Philp NJ, Grollman EF.** Iodide transport in a continuous line of cultured cells from rat thyroid. *Endocrinology*, **1984**;114: 1090-1096

- 31) **Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carroasco N.** *Na⁺-I⁻ symport activity is present in membrane vesicles from thyrotropin deprived non-I-transporting cultured thyroid cells.* Proc Nat. Acad. Sci USA **1994**;91:3789
- 32) **Wolf J.** *Congenital goiter with defective iodide transport.* Endocr Rev. **1983**;4: 240-245
- 33) **Saito K, Yamamoto K, Hoshida S, Manabe S, Suziki M, Takai T, Saito T, Kuzuya T, Moriyama S.** Goitrous hypothyroidism due to iodide-trapping defect. *J. Clin Endocrin Metab.* **1981**;53:1267-1272
- 34) **Silva JE.** *Adaptation of iodine deficiency in the light of some newer concepts of thyroid physiology.* In Soto, R. Sartiro, G., di Forteza, A.(eds) New Concepts in Thyroid Disease. New York, Alan R. Liss, Inc. **1983**
- 35) **Taurog A.** Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* **1970**;26:189
- 36) **McLachlan SM, Rapoport B.** The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr.* **1992**; Rev.13:192
- 37) **Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S.** Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid disease. *FEBS Lett* **1985**;190:147
- 38) **Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE.** Control of thyroglobulin and secretion-I *NEJM*, **1980**;301:239-244
- 39) **Wayne EJ, Kourtas DA, Alexander WD.** Clinical aspect of iodine metabolism, Philadelphia, F. A., Davis, **1964**.
- 40) **Lever AG, Medeiros-Neto GA, De Groot LJ.** Inherited disorders of thyroid metabolism. *Endocrin.* **1983**;Rev 4; 213-217
- 41) **DeGroot LJ.** *Congenital defects in thyroid hormone formation and action.* In: DeGroot, L. J. ed. Endocrinology, Vol I 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, **1995**;871-875
- 42) **Utiger R.** Thyrotropin-receptor mutations and thyroid dysfunction. *NEJM*, **1995**;332:183-192
- 43) **Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S.** Brief report: Resistance to thyrotropin caused by mutation in the thyrotropin-receptor gene. *NEJM*, **1995**;332:155-160
- 44) **Kopp P, Van Sande J, Jasmin Parma MD.** Brief report: Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *NEJM*. **1995**;332:150
- 45) **Silva JE, Gordon MB.** Qualitative and quantitative differences in the pathways of extra-thyroidal triiodothyronine generation between euthyroid and hypothyroid rats, *J. Clin. Invest.* **1984**;73:898
- 46) **Woeber KA.** Thyrotoxicosis and the heart, *NEJM*. **1992**;327: 94
- 47) **Klein I, Ojamaa K, Samarel AM, Wellikson R, Hong C.** Hemodynamic regulation of myosin heavy chain gene expression: studies in the transplanted rat heart. *J. Clin. Invest.* **1992**;89:68
- 48) **Dillman W H.** Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am. J. Med.* **1990**;88:626

- 49) **Morkin E.** Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation*. **1993**;87:1451
- 50) **Ojamaa K, Balkman C, Klein IL.** Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. *Ann. Thoracic. Surg.* **1993**;56:Suppl, 61
- 51) **Oppenheimer JH, Schsartz HL.** Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocr. Rev.* **1987**; 8: 288
- 52) **Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD.** Long term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *NEJM*, **1988**;318: 599
- 53) **Barclay THC, Cuthbertson DP, Isaacs A.** The influence of metabolic stimulants on wound healing: the influence of thyroid and 2,4-dinitrophenol. *IJ Exp Physiol* **1944**;32: 309
- 54) **DeGroot LJ, Larsen PR.** The thyroid and its diseases, Edition 5, New York, *John Wiley and Sons*, **1984**.
- 55) **Spencer CA, Nicoloff JT.** *Serum TSH measurement: a 1990 status report.* *Thyroid Today*, **1990**;13: 1
- 56) <http://www.network54.com/Forum/154147/thread/1142522040/last-1142522040/TIROIDIN+ANATOMISI>, 14.09.2011
- 57) **Aibdel Nabi, Falko JM.** Solitary cold thyroid nodule: Cost ineffectiveness of ultrasonography, *South. Med.* **1984**;77: 1146-1150
- 58) **Less WR, Vahl SP, Watson LR, Russel RCG.** The role of ultrasound scanning in the diagnosis of thyroid swellings. *Br. J. Surg.* **1978**;65:681
- 59) **Ciatti S, Bartolozzi C. et al.** The role of ultrasonography and ultrasound guided biopsy in the management of patients with cold nodules of the thyroid. *Ultrasound Med. Biol Suppl.* **1983**;2:387
- 60) **Omata K, Iguchi K.** Clinicopathological study of thyroid carcinomas detected by mass screening. *Gan-No-Rinsho*, **1986**;32:740
- 61) **Bruneton J N, Caramella E.** High definition real-time ultrasonic echography of tumors of the thyroid gland. Apropos of 379 surgically treated cases. *Radiol.* **1985**;66:59-62
- 62) **Hawk WA, Crile GJ, Hazard JB, Barrett DL.** Needle biopsy of thyroid gland. *Surg. Gynec. Obstet.* **1966**;122:1053
- 63) **Akerman M, Tennvall J.** Sensitivity and specificity of fine-needle aspiration cytology in diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acto Cytolog.* **1985**;29:850
- 64) **Ashcraft MS, Van Herle AJ.** Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine-needle aspiration. *Head Neck Surg.* **1981**;3:216
- 65) **Bottles K, Miller TR.** Fine-needle aspiration biopsy: Has its time has come? *Am. J. Med.* **1986**;81:525
- 66) **Yıldırım S, İşgor A.** *Tiroid fonksiyon testleri.* İşgor A (ed).Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. **2000**; bölüm: 3: 139-152

- 67) **İnce U.** *İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekniği.* İşgor A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul. **2000**; bölüm 3: 187-194
- 68) **Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S.** The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* **2000**;10: 235-239
- 69) **Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, Chick W, King WW, Metreweli C, Li AK.** Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg.* **1992**;164: 654-660
- 70) **Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros-Neto G.** Combined ultrasonographic and cytological studies in the management of thyroid nodules. *Biochimie.* **1999**;81: 447-451
- 71) **Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, Karavias DD, Androulakis JA, Vagenakis AG.** Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications: *J Clin Ultrasound.* **2000**;28: 347-352
- 72) **Boring CC, Siuieres TS, Tong T.** Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* **1993**;43: 7
- 73) **Ries LAG, Miller BA, Hankey BF.** SEER cancer statistics reviews, 1973-1991: tables and graphs. *National Cancer Institute.* NIH Pub. No. **1994**;94: 2789. Bethesda, MD
- 74) **Hofstadter F.** Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine-prophylaxis. *Virchows Arch (A)* **1980**;385: 263
- 75) **Sillams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie S.** Thyroid cancer in an iodine rich area. A histopathological study. *Cancer* **1977**;39: 215
- 76) **Dos Santos Silva, I, Sserdlos AJ.** Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am. J. Epidemiol.* **1993**;138: 10
- 77) **Hermann MA, Hay ID, Bartelt, DH, Jr, Ritland SR, Dahl RJ, Grant CS, Jenkins RB.** Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers. *J. Clin. Invest.* **1991**;88: 1596
- 78) **Goretski PE, Lyons J, Stacy-Phipps S, Rosenau S, Demeure M, Clark OH, McCormic F, Roher HD, Bourne HR.** Mutational activation of RAS and GSP oncogenes in differentiated thyroid cancer and their biological implications. *World J. Surg.* **1992**;16: 576
- 79) **Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH.** Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* **1994**;86: 1600
- 80) **Schneider AB, Ron D,** Pathogenesis. In: Braverman, LE, Utiger, RD. eds *Serener and Ingbars the thyroid; a fundamental and clinical text* 7th ed. Philadelphia, *Lippincott-Raven* **1996**;902
- 81) **Matsuo K, Friedman E, Gejman P, Fagin JA.** The thyrotropin receptor (TSH-R) is not an oncogene for thyroid tumors; structural studies of the TSH-R and the alpha subunit of Gs in human thyroidal neoplasms. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **1993**;76: 1446
- 82) **Diaz NM, Mazoujian G, Sick MR.** Estrogen-receptor protein in thyroid neoplasms: an immunohistochemical analysis of papillary carcinoma, follicular carcinoma, and follicular adenoma. *Arch Pathol Lab Med* **1991**;115: 1203

- 83) **Evans HL.** Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid: a study of 14 cases followed by a minimum of 10 years, *Am J Surg Pathol* **1987**;11: 592
- 84) **Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J.** Clear cell change in primary thyroid tumors: a study of 38 cases. *Am J Surg. Pathol* **1985**;9: 705
- 85) **Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J.** Anaplastic thyroid carcinoma: A study of 70 cases. *Am. J Clin Pathol* **1985**;83: 135
- 86) **Venkatesh YS, Ordonez NG, Schulz PN.** Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* **1990**;66: 321
- 87) **Kim JH, Leeper RD.** Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy, *Cancer* **1983**;52: 954
- 88) **Sikri KL, Varndel, IM, Hamid IA.** Medullary carcinoma of the thyroid: an immunocytochemical and histochemical study of 25 cases using 8 separate markers, *Cancer* **1988**;56: 2481
- 89) **Raue F, Kotzerke J, Reinsein D, Schroder S, Roher HD.** And the German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group: Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. Evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin. Invest.* **1993**;71: 7
- 90) **Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK.** Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients, *Medicine (Baltimore)* **1984**;63: 319
- 91) **Dominguez-Malagon H, Delgado-Chavez R, Torres-Najera M, Gould E, Albores-Saavedra J.** Oçyphil and siuamous variants of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* **1989**;63: 1183
- 92) **Holm R, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV.** Medullary thyroid carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity. A special entity? *Lab. Invest.* **1987**;57: 258
- 93) **Laç SF, Beham A, Kronberger-Schonecker D, Langsteger S, Denk H.** Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-miçed or collision tumour? Clinicopathological analysis of three cases. *Virchoss Arch.* **1994**;424: 441
- 94) **Pfalz M, Hedinger Chr E, Muhlethaler JP.** Miçed medullary and follicular carcinoma of the thyroid. *Virchoss Arch. (A)* **1983**;400: 53
- 95) **Albores-Saavedra J, Gorrasz de la Mora, Torre-Rendon F, Gould E.** Miçed medullary-papillary carcinoma of the thyroid. A previously unrecognized variant of thyroid carcinoma. *Hum Pathol.* **1990**;21: 1151
- 96) **Tsang RS, Gospodarosicz MK, Sutcliffe SB.** Non-Hodgkins lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. *Int. J. Oncol. Biol. PHys.* **1993**;27: 559
- 96) **Doria R, Jekel JF, Cooper DL.** Thyroid lymphoma: the case for combined modality therapy. *Cancer*, **1994**;73: 200
- 98) **Salhany KE, Pietra GG.,** Eçtranodal lymphoid disorders. *Am, J. Clin. Patol.* **1993**;99: 472
- 99) **Carling T, Udelsman R.** Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition*, Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*, **2005**; 34: 1502-19.

- 100) **Hecht LJ, Mutter GL.** Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* **2006**;24: 4783-4791.
- 101) **Schlosshauer PW, Pirog EC, Levine RL, Ellenson LH.** Mutational analysis of the CTNNB1 and APC genes in uterine endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* **2000**; 13(10): 1066-1071.
- 102) **Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C.** Abnormalities of the APC/b-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* **2002**; 21: 7981-7990.
- 103) **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'unterminated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* **1985**;56: 403-12.
- 104) **Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M.** Cadherins, *Methods Mol Biol* **2002**;172:199-210.
- 105) **Lee SW.** E-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer, *Nature Med* **1996**;2: 776-782.
- 106) **Scholten AN, Aliredjo R, Creutzberg CL, Smit VTHBM.** Combined E-cadherin, a-catenin, and b- catenin expression is a favorable prognostic factor in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **2006**;16: 1379-1385.
- 107) **Guilford Parry.** E-cadherin downregulation in cancer: fuel on the fire? *Molecular Medicine Today* Volume 5, Issue 4, 1 April **1999**; 172-177
- 108) **Brabant G, Hoang-Vu C, Cetin Y, Dralle H, Scheumann G, Mölne J, Hanson G, Janson S.** *E-Cadherin: A Differentiation Marker in Thyroid Malignancies* *Cancer Research* **1993**;53: 4987-4993
- 109) **Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, Carcangiu ML, Rimm DL, Talini G.** β -Catenin Dysregulation in Thyroid Neoplasms, *American Journal of Pathology*, **2001**;Vol. 158, No. 3
- 110) **Naito Akihiro Hirotaka I, Kuzushima T, Nakamura T Kobayashi T.** Clinical Significance of E-Cadherin Expression in Thyroid Neoplasms, *Journal of Surgical Oncology* **2001**;76: 176-180
- 111) **Brecelj E, Grazio SF, Auersoerg M, Bracko M.** Prognostic value of E-cadherin expression in thyroid follicular carcinoma, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **2005**;Volume 31, Issue 5, Pages 544-548
- 112) **Wiseman Sam M, Masoudi H, Niblock P, Turbin D, Rajput A.** Derangement of the E-cadherin/catenin complex is involved in transformation of differentiated to anaplastic thyroid carcinoma, *The American Journal of Surgery* **2006**;191: 581–587
- 113) **Rao, Annavarapu Srinivas, Kremenevskaja N, Wasielewski RV, Jakubcakova V.** "Wnt/_-Catenin Signaling Mediates Antineoplastic Effects of Imatinib Mesylate (Gleevec) in Anaplastic Thyroid Cancer" *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2005**;91(1): 159–168
- 114) <http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şahin Fahrettin GÜNDOĞDU
Doğum Tarihi ve Yeri : 07.02.1981/ Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 80. Yıl Bul. Lila Sit. C Blok
T:12/23
Telefon : 0 (505) 742 98 49
E-mail : sahgun2007@hotmail.com
Mezun Olduğu Fakülte, Yıl : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi / 2004
Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Stoma Derneği, Meme Kanseri Derneği
Yabancı Dil : İngilizce