

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN VE BENİGN TİROİD TÜMÖRLERİNDE PET'DE
TUTULUM İLE TÜMÖR SİTOPATOLOJİSİ,
HASTALIK YAYGINLIĞI VE MOLEKÜLER
BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Güzin ÇAKMAK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevim Güllü**

**ANKARA
2015**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Güzin Çakmak	Sınav tarihi: 08 /07 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Malign ve Benign Tiroid Tümörlerinde PET' de Tiroid Tutulumu ile Tümör Sitopatolojisi, Hastalık Yaygınlığı ve Moleküler Belirteçlerin İlişkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız 	

Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ
 Jüri Başkanı
 Tez Danışmanı
 Endokrinoloji ve Metabolizma
 Hastalıkları Bilim Dalı

Doç.Dr.Mustafa ŞAHİN
 Jüri Üyesi
 Endokrinoloji ve Metabolizma
 Hastalıkları Bilim Dalı

Doç.Dr.Müjde Yeşim AKTÜRK
 Jüri Üyesi
 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Endokrinoloji ve Metabolizma
 Hastalıkları Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sn.Prof. Dr. Sevim Güllü'ye,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Örneklerin immunohistokimyasal yöntemle boyamalarını yapan Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Serpil Dizbay Sak'a ve Uzm.Dr.Cevriye Cansız'a,

Hasta seçimi ve hastaların toplanması aşamasında, benden yardımlarını esirgemeyen, Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Elgin Özkan'a,

Tez çalışmamın her aşamasında, yardımları için Uzm. Dr. Berna İmge Aydoğan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Güzin ÇAKMAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROID KANSERLERİNDE PATOGENEZ VE SINIFLANDIRMA	3
2.1.1. Tiroid Kanserlerinde Sınıflandırma	3
2.1.2. Tiroid Kanseri Patogeneğinde Genetik Faktörler	5
2.2. TİROID TÜMÖRLERİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ.....	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	10
3.1. İMMÜNOHISTOKİMYA UYGULAMALARI	10
3.2. İSTATİSTİK ANALİZİ.....	12
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	22
ÖZET.....	26
ABSTRACT	28
KAYNAKLAR	30
EK ETİK KURUL ONAYI.....	36

KISALTMALAR

18F-FDG PET	:	18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi
GLUT	:	Glikoz taşıyıcı
HIF-1 α	:	hipoksiyle indüklenebilen faktör 1 α
IHK	:	İmmunohistokimya
MEN	:	Multiple Endokrin Neoplazi
NIS	:	sodyum/iyot birlikte taşıyıcısı
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografi
PI3K	:	Fosfotidilinositol-3 kinaz
PTEN	:	phosphatase and tensin homolog
TP53	:	tümör protein 53
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Tiroid Kanseri	3
Tablo 2.	Papiller Kanseri Hücre Tiplerine Göre Sınıflandırılması	4
Tablo 3.	İmmünohistokimya da kullanılan boyalar	11
Tablo 4.	Nodüllerin genel özellikleri	13
Tablo 5.	Nodüllerin histopatolojik özellikleri ve PET tutulumuna göre dağılımları	14
Tablo 6.	Nodüllerin özellikleri ve galektin ile boyanma yaygınlığı ilişkisi	15
Tablo 7.	Nodüllerin özellikleri ve galektin ile boyanma şiddeti ilişkisi	16
Tablo 8.	Nodüllerin özellikleri ve Ki 67 ile boyanma özellikleri ilişkisi	17
Tablo 9.	Nodüllerin özellikleri ve NIS ile boyanma yaygınlığı ilişkisi	18
Tablo 10.	Nodüllerin özellikleri ve NIS ile boyanma şiddeti ilişkisi	19
Tablo 11.	Nodüllerin özellikleri ve PTEN ile boyanma yaygınlığı ilişkisi	20
Tablo 12.	Nodüllerin özellikleri ve PTEN ile boyanma şiddeti ilişkisi	21

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Tiroid kanserlerinde patogeneze	7
--	---

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodüllerinin sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Elli yaş üstü hastalarda fizik muayene ile hastaların %8-10'unda, radyolojik yöntemlerle ise hastaların %50'sinde tiroid nodüllerine rastlanır (1). Tiroid dışı endikasyonlarla yapılan radyolojik incelemelerde saptanan tiroid lezyonlarına tiroid insidentalomaları denir. Bu incelemelerden bir tanesi de 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisidir (18F-FDG PET).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) birçok malign hastalığın tanı, evreleme ve takibinde kullanılan fonksiyonel bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Yöntem, pozitron yayan radyonüklidler ile işaretlenmiş glikoz, aminoasit, H₂O gibi bileşiklerin dağılımlarının görüntülenmesi esasına dayanmaktadır (2).

Malign hücrelerde artmış glikoz taşıyıcı (GLUTlar) ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi artmış 18F-FDG tutulumuna neden olur (3). Normal tiroid dokusunda 18F-FDG düşük intensitede ve homojen tutulur (4). Normal PET incelemede tiroid bezinin görüntülenmesi beklenmez (5).

18F-FDG PET kullanımının artmasıyla, insidental tiroid lezyonlarının bulunma sıklığı artmıştır (6). PET incelemelerde tiroid insidentalomaları %1.2-2.3 sıklığında görülür ve insidentalomaların malign olma oranı %25-50 arasındadır (7,8). Malign lezyonların büyük çoğunluğu papiller tiroid karsinomudur (9).

Tiroid kanseri patogenezinde genetik faktörlerin rolü güncel bir konudur. Hücre içi sinyal yolaklarında görülen mutasyonlar tiroid kanseri patogenezinde önemli rol oynar. Fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Akt yolağı tiroid tümörogenezinde önemlidir. PTEN (phosphatase and tensin homolog) bir tümör süpresör gendir ve PI3K/Akt sinyal yolağının en önemli negatif düzenleyicisidir. Bu gendeki değişikliklerin tiroid kanser patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Ki67 antijeni ribozomal RNA transkripsiyonu ile ilişkili, hücre proliferasyonu için gerekli bir nükleer proteindir. Ki67 fraksiyonunun daha yüksek olduğu tümörler

agresif seyretme eğilimindedirler. Tiroid maligniteleri ile Ki67 proliferasyon indeksinin ilişkisi merak edilen bir konudur (11).

İyot taşınması tiroid hormon biyosentezinde kritik bir basamaktır ve NIS (sodyum/iyot birlikte taşıyıcısı) aracılığıyla gerçekleştirilir. NIS tiroid hücrelerinin bazolateral membranında yer alan bir internal plazma membranı glikoproteinidir. NIS ekspresyonunun tiroid maligniteleri ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (12).

Galektin-3 beta galaktozile bağlanan bir lektindir. Hücrelerin birbirleriyle ve çevre ile olan etkileşiminin kontrolünde önemlidir. Tiroid neoplazilerinin ayırıcı tanısında moleküler belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (13).

p53 ya da diğer adıyla tümör protein 53 (TP53), hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu gen insanların 17. kromozomunda bulunur. p53 mutasyonlarının tiroid karsinomlarıyla ilişkisinin olabileceğine dair bazı çalışmalar yapılmıştır (14).

Tiroid neoplazilerinin ayırıcı tanısında PET'in rolü üzerine çalışmalar mevcuttur. Ancak literatürde tiroid neoplazilerinde PET tutulumu ile moleküler belirteçlerin ilişkisi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Benign ya da malign tiroid neoplazilerinin 18F-FDG'yi neden konsantre ettiği bilinmemektedir. Çalışmamızda 18F-FDG PET tutulumu görülen ve görülmeyen benign ya da malign tiroid neoplazilerinde; NIS, Galektin-3, PTEN, Ki67 (antijen K67) ve p53 moleküler belirteçlerinin, PET tutulumu ya da malignite ile ilişkisinin açıklanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROID KANSERLERİNDE PATOGENEZ VE SINIFLANDIRMA

2.1.1. Tiroid Kanserlerinde Sınıflandırma

Tiroid bezinden gelişen neoplaziler benign ya da malign karakterde olabilirler. Malign neoplaziler; tiroidden köken alan primer tiroid kanserleri olabileceği gibi, tiroid haricinde bir doku kanserinin metastazları da olabilir. Primer tiroid kanserleri papiller, folliküler, hürthle hücreli, medüller ve anaplastik olarak sınıflandırılırlar (Tablo 1). Tüm tiroid kanserleri içerisinde papiller kanserler %82, folliküler kanserler 8%, medüller kanserler %6, hürthle hücreli kanserler %3 ve anaplastik kanserler %1 sıklıkta görülmektedir (15).

Diferansiye tiroid kanserleri (papiller ve folliküler) folliküler hücrelerden kaynaklanır ve tiroglobulin sentezler (16). Tiroid bezinin daha nadir görülen tümörleri ise epitelyal olmayan tümörler, malign lenfomalar, sekonder tümörler, sınıflandırılmayan tümörlerdir (17).

Tablo 1. Tiroid Kanserleri (WHO 2004)

1-Papiller karsinoma
2-Folliküler karsinoma
3-Hürthle hücreli karsinoma
4-Medüller karsinoma
5-Kötü diferansiye karsinoma
6-Diferansiye olmayan karsinomlar
7-Diğerleri

Papiller kanserler hücresel özelliklerine göre klasik, papiller folliküler mikst, enkapsüle, uzun silindirik hücreli, diffüz sklerozan, oksifilik, kolumnar, berrak hücreli, insular, lipomatöz ve trabeküler olarak sınıflandırılır (Tablo 2) (18).

Tablo 2. Papiller Kanser Hücre Tiplerine Göre Sınıflanması

1-Klasik %70
2-Papiller folliküler mikst %10
3-Enkapsüle %10
4-Uzun silendirik hücreli %4
5-Diffüz sklerozan %3
6-Oksifilik %2
7-Diğer %1
Kolumnar
Berrak hücreli
İnsular
Lipomatöz
Trabeküler

Folliküler neoplaziler, folliküler adenom, malignite potensiyeli belirlenemeyen folliküler neoplazm ve folliküler kanser olarak sınıflandırılır (WHO 2004). Folliküler kanserler minimal invaziv veya yaygın invaziv olabilir. Hürtle hücre kanserler ise temelde folliküler kanser olmakla beraber birçok özellikleriyle klasik folliküler ve papiller kanserlerden farklılık gösterir. Bu nedenle birçok araştırmacı Hürtle hücre kanserlerinin ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindedir (19).

Medüller tiroid kanseri, tiroid bezinin parafolliküler “C” hücrelerinden köken alır. “C” hücreleri embriyolojik olarak nöral çıkıntıdan göç ederek tiroid bezine yerleşir. Medüller kanserler sporadik ve herediter olmak üzere iki temel grupta incelenirler. Herediter olanlar ise MEN 2A, MEN 2B ve ailesel olarak 3 alt gruba ayrılırlar (20). Bunların oranları ile ilgili veriler farklılık gösterir. Kabaca

%50'si sporadik %50'si genetik özelliktedir. Yaş ilerledikçe sporadik olguların oranı artmaktadır; sporadik vakaların insidans zirvesi 50'li yaşlardır.

2.1.2. Tiroid Kanseri Patogenezinde Genetik Faktörler

Papiller ve folliküler tiroid kanseri patogenezinde genetik yatkınlığın rolü bilinmektedir. Karsinogenez ile ilişkili genler iki kategoride incelenir. Onkogenler normal hücre döngüsünde rol oynayan protoonkogenlerin aktivasyonu sonucunda oluşur. Tümör baskılayıcı genler ise hücre döngüsünün regülasyonu ve mitozda görevlidir (19).

Papiller tiroid kanserlerinin %70'inde RET, TRK, BRAF, RAS gibi genetik mutasyonlar izlendiği halde bunlar aynı tümörde eşzamanlı görülmez (19). Bu mutasyonların ortak bir özelliği hepsinin mitojen aktive edici protein kinaz yolağı ile ilgili olmalarıdır. RAS mutasyonları papiller tiroid kanserinin folliküler varyantında nadiren görülür. Folliküler tiroid kanserindeki PAX8-PPAR γ translokasyonunun, RAS, CTNNB1 gibi genetik değişimlerin kötü diferansiye ve anaplastik tipte tiroid kanserlerinin gelişimi ve progresyonunda etkisi olduğu bilinmektedir. RET mutasyonu hem ailevi hem sporadik medüller tiroid kanserinden sorumlu tutulmuştur (21). Ki-67, PTEN, Galektin-3, NIS ve p53 gibi moleküler belirteçlerin tiroid kanseri gelişimi ve prognozu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

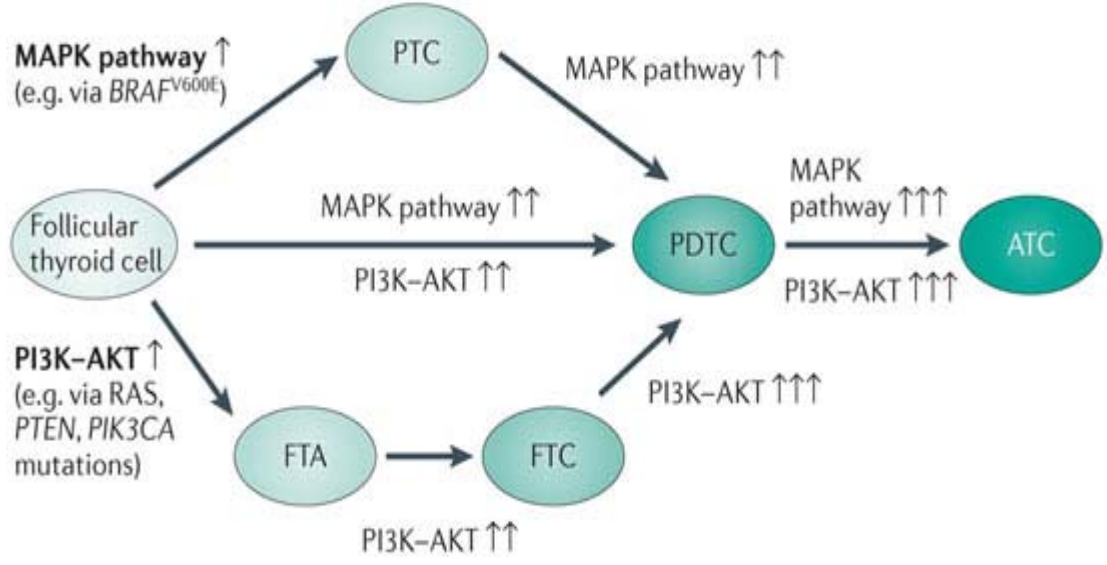
Ki67: Ki67, tümör içerisindeki proliferasyon gösteren hücreleri gösterebilen ve sadece nükleer antijenle reaksiyon gösteren monoklonal bir antikordur (22). Tümör dokusunda Ki67 varlığının immünohistokimyasal olarak gösterilmesi ve fazlalığının tespiti, tümörün proliferasyon aktivitesinin ölçümünü sağlar. Ki67 proliferasyon indeksi başta lenfoma ve meme karsinomları olmak üzere birçok tümörün prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Tiroid tümörlerinde de Ki67 pozitifliği agresif davranışı ve kötü prognozu öngörmektedir (23). Brynes ve arkadaşlarının çalışmasında benign ve malign tiroid lezyonlarında normal tiroid dokusuna göre Ki67 proliferasyon indeksinin artmış olduğu ve malign lezyonlarda artışın benign lezyonlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (24). Başka bir çalışmada Ki67 proliferasyon indeksi

yüksek tümörlerde tiroid kanseri prognozunun daha kötü olduğu ve hastalıksız sağkalım süresinin azaldığı gösterilmiştir (25).

p53: p53 ya da diğer adıyla tümör protein 53 (TP53), hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu fosfoprotein 17. kromozomun kısa koluna lokalizedir. DNA sentezinde, tamirinde ve programlanmış hücre ölümünde düzenleyici role sahiptir (26). Kolon, akciğer, meme, karaciğer, prostat, safra kesesi, endometrium, özefagus, lösemi gibi kanserlerin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (27). Özellikle gastrik lenfomalar, özefagus karsinomları, over karsinomları ve meme kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir (26). P53 mutasyonlarının tiroid karsinogenezindeki rolü net değildir. Mutant p53 ekspresyonundaki artışın tiroid kanserinde, tümörün anaplastik transformasyonu, diferansiye tümörlerde insular/uzun hücreli gibi kötü prognozlu histolojik varyantların gelişimi ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (27,28).

PTEN: Bir başka tümör süpressör gen olan PTEN tarafından inhibe edilen fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3K)/AKT yolu tiroid kanseri de dahil olmak üzere bir çok malignitede aktive olmaktadır (29). Gimm ve arkadaşlarının çalışmasında, malign epitelyal tiroid tümörlerinde PTEN kaybının, benign epitelyal tiroid tümörleri ve normal tiroid dokusuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (30). Loreto ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid tümörlerinin %40'ında PTEN ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (31).

Bir başka çalışmada ise PTEN kaybının histolojik alt tipten bağımsız olarak lenf nodu metastazı, ekstratiroidal ekstansiyon sıklığı ve tümör boyutu ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (32).



Nature Reviews | Cancer

Şekil 1. Tiroid kanserlerinde patogenez

Galektin 3: Galektin-3, β -galaktoside bağlanan hayvansal bir tür lektindir ve karbonhidrat tanıyan bölgeler içerir. Embriyogenez, büyüme, hücre adezyonu, proliferasyonu, farklılaşması, hücre-siklus progresyonu, apoptozis, mRNA bölünmesi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi biyolojik fonksiyonlarından bazılarıdır. Tümör oluşumu, anjiyogenez ve tümör metastazında da rolü vardır. Tiroid neoplazilerinin ayırıcı tanısında ve diferansiye kanserlerin prognozunun öngörülmesinde Galektin-3'ün moleküler belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Cvejic ve arkadaşları papiller, folliküler, oksifilik ve anaplastik tiroid karsinomu ve folliküler adenom hücrelerinde galektin-3 ekspresyonunu göstermişlerdir. Normal tiroid dokusundaki folliküler hücrelerde ise galektin-3 ekspresyonu görülmemiştir (33). Inohara ve arkadaşlarının çalışmasında papiller, folliküler ve anaplastik tiroid karsinomlarında güçlü ve yaygın galektin-3 ekspresyonu görülmüştür. Aynı çalışmada benign tiroid nodüllerinde ve normal tiroid dokusunda galektin-3 ekspresyonu izlenmemiştir (34). Kim ve çalışma grubunun verileri; papiller tiroid kanserinde ince iğne aspirasyon biyopsisi materyalinde Galektin-3 negatifliğinin kapsüler invazyon, ekstratiroidal ekstansiyon ve lenf nodu metastazı sıklığında azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (35).

NIS: Tiroid bezinde iyodun aktif transportundan sorumlu olan sodyum-iyot simporter (NIS) ekspresyonunun diferansiye tiroid kanserinde radyoaktif iyot ablasyonu tedavisine yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir (36). Tonacchera ve arkadaşlarının çalışmasında benign, fonksiyonsuz tiroid nodüllerinde NIS ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (37). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid tümörlerinin çoğunda NIS ekspresyonunun azaldığı ya da negatifleştiği gösterilmiştir (38).

2.2. TİROİD TÜMÖRLERİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

Pozitron emisyon tomografi (PET) radyoaktif işaretlenmiş moleküllerin yaydığı pozitronun ölçümüne dayanan bir görüntüleme yöntemidir (39). En yaygın, 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) radyoaktif işaretleyici olarak kullanılır. Normal dokulara göre malign tümörlerde artmış glikoz alımı ve metabolizması PET'in görüntüleme temelini oluşturmaktadır. Radyoaktif işaretli bir glikoz analogu olan 18F-FDG tümör hücreleri tarafından glikoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine alınır. Hekzokinaz enzimi ile fosfor bağlanır ve hücrede FDG-6 PO₄ olarak tutulur. Ancak glikozun aksine glikolizisin diğer basamaklarına devam edemez, hücreden atılımı da oldukça yavaştır. Bu aşamada, hücre içinde tutulan 18F- FDG PET kameralar ile görüntülenir (39). 18F- FDG PET çeşitli malignitelerde tanı ve evrelemede kullanılır.

Tiroid hücrelerinin yüzeyinde GLUT proteinleri yaygın olarak eksprese olur. Özellikle GLUT-1 tiroid kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Agresif gidişli tiroid kanserlerinde tiroid hücrelerinde GLUT-1 aşırı eksprese edilir. Buna ek olarak klinik çalışmalarda hekzokinaz-1, hipoksiyle indüklenebilen faktör 1 α (HIF-1 α) gibi proteinlerin tiroid kanserlerinde aşırı eksprese olduğu görülmüştür. Bu proteinlerin aşırı ekspresyonu tiroid kanserlerinin PET de tutululum göstermesinin moleküler temelini oluşturur (40).

PET'de insidental tiroid tutulumu %1.2-2.3 arasında görülür (7). Bazı çalışmalarda FDG PET'de saptanan tiroid insidentalomalarında malignite

insidansının yüksek olduğu ve bu hastaların ileri tetkik edilmesi gerektiği belirtilmiştir (41). Diğer bazı çalışmalarda ise, FDG PET’de görülen tiroid insidentalomalarının çoğunlukla benign olduğu ve bu hastalara ileri tetkik yapılmasının gerekli olmadığını savunulmuştur (8). Burada anlatılanlardan da anlaşılacağı gibi FDG PET çalışmaların görüntülemelerinde saptanan tiroid insidentalomalarının hangilerinde ileri tetkik yapılması gerekliliği netlik kazanmamıştır. Kresnik ve arkadaşları, 18F-FDG PET incelemenin şüpheli tiroid nodüllerinin operasyon öncesi değerlendirilmesinde kullanımının, sitolojinin yetersiz olduğu olgularda özellikle cerrahi yöntem seçiminde faydalı olduğunu gözlemlemişler. Çalışmada tiroid kanserlerinin tanısı için hassasiyet %100, özgüllük %63 ve negatif prediktif değer %100 olarak görülmüştür (42). Tiroid dışı bir malignite için 18F-FDG PET tarama yapıldığında tiroid bezinde fokal bir hipermetabolizma alanı bulunduğunda, ikinci bir primer odağın dışlanması gerektiğini savunan literatürler mevcuttur (43). Van den Bruel ve arkadaşları, tiroid dışı malignite nedeni ile 18F-FDG PET tarama yapılan ve tiroid bezinde fokal tutulum saptanan sekiz hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış; hastaların üçünde papiller tiroid kanseri, ikisinde medüller tiroid kanseri, ikisinde benign folliküler adenom saptanmış, bir hastanın ise bu yazı yayınlandığında henüz opere olmadığı belirtilmiştir (44). Bu verilerden de anlaşıldığı gibi tiroid nodüllerinde FDG-PET tutulumu hem malign hem de benign neoplazilerde görülebilmektedir ve neden tutulum olduğunu açıklayacak mekanizmalar henüz belli değildir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2010 ile Haziran 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda PET çekilen, PET'de tiroid dokusunda tutulum görülen ve sonrasında tiroidektomi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya 15 hastaya ait 27 nodül alındı. Nodüller Galectin-3, NIS, PTEN, p53 ve Ki67 ile immunohistokimyasal yöntemle yapılan boyanma özellikleri açısından değerlendirildi.

Hastalar Ocak 2010 ile Haziran 2014 tarihleri arasında çekilen PET raporlarının ve aynı hastalara ait patoloji raporlarının geriye yönelik taranmasıyla bulundu. Hastaların tiroid dokuları Patoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi.

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Haziran 2014 tarihleri arasında çekilmiş olan tüm PET raporları incelendi. PET'de tiroid bezinde tutulum görülen hastalar ayrıldı. Bu hastaların hastane sistemindeki kayıtlarına bakıldı. PET'de tiroid tutulumu saptandıktan sonra tiroidektomi yapılmış olan hastalar bulundu. Bu hastaların patoloji raporları incelendi. Nodüllerin patoloji raporunda belirtilen yerleşimleri ile PET'deki tutulum alanları karşılaştırıldı. PET incelemede FDG tutan ve tutmayan nodüller belirlendi. Çalışmada esas olarak FDG-PET tutulumu pozitif olan 15 hastanın nodülleri incelendi. FDG tutulumu olan 21 nodül çalışmaya alındı. Bu nodüllerin 13'ü malign, 8'i benign özellikteydi. Bu hastalarda PET tutulumu görülmeyen ve malign özellikteki 6 nodül de çalışmaya dahil edildi.

3.1. İMMÜNOHISTOKIMYA UYGULAMALARI

IHK analizi NIS, Galectin 3, Ki67, PTEN ve p53 antikorları kullanılarak Tablo 1'de gösterildiği gibi uygulanmıştır. Her nodül için nodülün histolojik özelliklerini en iyi gösteren bir parafin blok seçilmiş, bunlardan hazırlanan 4 µm kesitler "Ventana otomatik immunboyama cihazında" (BenchMark XT Staining Module, Ventana Medical Systems) streptavidin-biotin peroksidaz yöntemiyle

boyanmıştır. Antijenik özelliklerin ortaya çıkartılmasında (retrieval) CC1 (EDTA, ph:8) veya CC2 (sitrata, PH:6) solüsyonları (Ventana Medical Systems), zemin boyaması için Mayer hematoksilen, kromojen olarak diaminobenzidin kullanılmıştır. Her boyama seansında antikorlar için firmalar tarafından önerilen pozitif kontrol dokuları da boyanmış, bunlar “pozitif kontrol” olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. İmmunohistokimya da kullanılan boyalar

Antikor	Klon	Dilüsyon	Antijen “retrieval” (dakika)	Ticari kaynak
NIS	SCL5A5	1:600	CC2 (32)	ACRIS
PTEN	MMAC1 Ab-4 (clone 17.A)	1:40	CC1 (32)	Thermo Scientific
Galektin 3	QC4	1:40	CC1 (32) (Ab Blokingli)	Neomarkers
Ki67	SP6	1:200	CC1 (32)	Cell Marque

Galektin değerlendirilirken sitoplazmik boyanma dikkate alınmıştır. Boyanmanın şiddeti hafif, orta, kuvvetli olarak derecelendirilmiştir. Örnekler boyanmanın yaygınlığı açısından <%50’nin altında ve üstünde olanlar şeklinde değerlendirilmiştir. Ki67 değerlendirilirken nükleer boyanma dikkate alınmıştır. Boyanan tümör hücresi yüzdesi belirlenmiştir. Örnekler boyanan tümör hücresi yüzdesi <%3’ün altında ve üstünde olanlar şeklinde değerlendirilmiştir. PTEN ve NIS değerlendirilirken sitoplazmik ve bazolateral membran boyanması dikkate alınmıştır. Boyanmanın şiddeti hafif, orta, kuvvetli olarak derecelendirilmiştir. Örnekler boyanmanın yaygınlığı açısından <%50’nin altında ve üstünde olanlar şeklinde değerlendirilmiştir.

3.2. İSTATİSTİK ANALİZİ

Bu çalışmada, istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait veriler sayı ve yüzdelerle verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada 15 hastanın toplam 27 tiroid nodülü Galektin-3, NIS, PTEN, p53 ve Ki67 ile immunohistokimyasal yöntemle yapılan boyanma özellikleri açısından değerlendirildi. Yaşları, cinsiyetleri, PET’de tutulum olup olmaması, nodül çapları, benign veya malign olmaları ve yukarıda belirtilen moleküler belirteçler ile immunohistokimya ile boyanma olup olmaması açısından değerlendirilme yapıldı. Nodüllerin özellikleri tablo-4 ve tablo-5’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Nodüllerin genel özellikleri

Parametre	Sayı (Yüzde)
Yaş	
<60 yaş	15 (%55.6)
≥60 yaş	12 (%44.4)
Cinsiyet	
Kadın	24 (%88.9)
Erkek	3 (%11.1)
PET’de tutulum	
tutulum +	21 (%78)
tutulum -	6 (%22)
Patoloji	
Benign	8 (%30)
Malign	19 (%70)

Tablo 5. Nodüllerin histopatolojik özellikleri ve PET tutulumuna göre dağılımları

Parametre	Sayı (Yüzde)	p değeri
FDG-PET tutulumu tutulum (+) malign tutulum (+) benign tutulum olmayan (malign)	13 (%48) 8 (%30) 6 (%22)	p=0,136
Benign < 1 cm ≥ 1cm malign < 1 cm ≥ 1cm	3 (%37.5) 5 (%62.5) 6 (%31.6) 13 (%68.4)	p =1
benign < 60 yaş ≥ 60 yaş malign < 60 yaş ≥ 60 yaş	2 (%25) 6 (%75) 13 (%68,4) 6 (%31,6)	p=0,162
benign kadın erkek malign kadın erkek	6 (%75) 2 (%25) 18 (%95) 1 (%5)	p=0,157
PET - < 60 yaş ≥ 60 yaş PET + < 60 yaş ≥ 60 yaş	5 (%83,3) 1 (%16,7) 10 (%47,6) 11 (%52,4)	p=0,128
PET - kadın erkek PET + kadın erkek	6 (%100) 0 (%0) 18 (%85,7) 3 (%18,3)	p=0,204

Yapılan istatistiksel analizlerde nodüllerin benign veya malign olmaları ile hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. PET’de tutulum görülmesiyle hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki görülmedi. Nodül çapı ile benign veya malign olma özelliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PET’de tutulum görülmesiyle nodüller benign veya manign olmaları arasında ilişki saptanmadı.

Galektin 3: Nodüllerin Galektin-3 ile boyanma özellikleri tablo 6 ve 7’de verilmiştir.

Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin galektin-3 ile boyanma yaygınlığı ve şiddetiyle ilişkili olmadığı görüldü. PET’de tutulum olmasıyla galektin-3 ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 6. Nodüllerin özellikleri ve galektin ile boyanma yaygınlığı ilişkisi

Galektin	Boyanma yok Sayı (Yüzde)	<%50 Boyanma Sayı (Yüzde)	≥%50 Boyanma Sayı (Yüzde)	Boyanma yaygınlığı p
Toplam	13 (%48)	0 (%0)	14 (%52)	
Kadın (n=24)	11 (%45.8)	0 (%0)	13 (%54.2)	AD
Erkek (n=3)	2 (%66.7)	0 (%0)	1 (%33.3)	
<60 yaş (n=15)	8 (%53.3)	0 (%0)	7 (%46.7)	AD
>60 yaş (n=12)	5 (%41.7)	0 (%0)	7 (%58.3)	
PET- (n=6)	3 (%50)	0 (%0)	3 (%50)	AD
PET+ (n=21)	10 (%47.6)	0 (%0)	11 (%52.4)	
Benign (n=8)	6 (%75)	0 (%0)	2 (%25)	AD
Malign (n=19)	7 (%36.8)	0 (%0)	12 (%63.2)	

AD: Anlamlı değil

Benign özellikteki sekiz nodülün altısı (%75) galektin-3 ile boyanmazken, ikisi (%25) %50 ve üstünde yaygınlıkta ve kuvvetli boyandı. Malign özellikteki on dokuz nodülün yedisi (%36,8) galektin-3 ile boyanmazken; on ikisi (%63,2) %50 ve üstünde yaygınlıkta, on tanesi (%52,6) kuvvetli boyanma gösterdi. Bu çalışmada PET’de tutulum görülen benign, PET’de tutulum görülen malign ve PET’de tutulum görülmeyen malign nodüllerde galektin-3 ile boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 7. Nodüllerin özellikleri ve galektin ile boyanma şiddeti ilişkisi

Galektin	Boyanma yok Sayı/Yüzde	hafif şiddette boyanma Sayı/Yüzde	Orta şiddette boyanma Sayı/Yüzde	kuvvetli boyanma Sayı/Yüzde	Boyanma şiddeti p değeri
Toplam	13 (%48)	0 (%0)	2 (%7,4)	12 (%44,6)	
Kadın (n=24)	11 (%45,8)	0 (%0)	2 (%8,4)	11 (%45,8)	AD
Erkek (n=3)	2 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%33,3)	
<60 yaş (n=15)	8 (%53,3)	0 (%0)	2 (%13,4)	5 (%33,3)	AD
>60 yaş (n=12)	5 (%41,7)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%58,3)	
PET- (n=6)	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%50)	AD
PET+ (n=21)	10 (%47,6)	0 (%0)	2 (%9,5)	9 (%42,9)	
Benign (n=8)	6 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%25)	AD
Malign (n=19)	7 (%36,8)	0 (%0)	2 (%10,6)	10 (%52,6)	

AD: Anlamlı değil

Ki67: Lezyonların Ki67 ile boyanma özellikleri tablo 8’de verilmiştir.

Nodüllerin Ki67 ile boyanma özellikleri tablo 6 ve 7’de verilmiştir. Hastaların yaşları ve cinsiyetleri ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nodüllerin benign ve malign olma özellikleri ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PET’de tutulum görülmeyen altı nodülün birinde (%16.7) Ki67 proliferasyon indeksi %3 ve üzerindeyken; PET’de tutulum görülen on dokuz nodülün sekizinde (%38.1) Ki67 proliferasyon indeksi %3 ve üzerindeydi.

Çalışmada PET’de tutulum görülen benign, PET’de tutulum görülen malign ve PET’de tutulum görülmeyen malign nodüllerde Ki67 proliferasyon indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 8. Nodüllerin özellikleri ve Ki 67 ile boyanma özellikleri ilişkisi

Ki 67 proliferasyon indeksi	<%3 Sayı/Yüzde	≥%3 Sayı/Yüzde	p değeri
Toplam	18 (%67)	9 (%33,3)	
Kadın	15 (%62,5)	9 (%37,5)	AD
Erkek	3 (%100)	0 (%0)	
<60 yaş	12 (%80)	3 (%20)	AD
>60 yaş	6 (%50)	6 (%50)	
PET- (n=6)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	AD
PET+ (n=21)	13 (%61,9)	8 (%38,1)	
Benign (n=8)	6 (%75)	2 (%25)	AD
Malign (n=19)	12 (%63,2)	7 (%36,8)	

AD: Anlamlı değil

NIS: Lezyonların NIS ile boyanma özellikleri tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Hastaların cinsiyetleri ile NIS ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Atmış yaş altındaki hastalara ait 15 nodülün dokuzunda (%60) NIS ile boyanma görülmezken; > 60 yaş hastalara ait 12 nodülün sadece birinde (%8.3) boyanma görülmedi. Atmış yaş üstündeki hastalara ait ve boyanma görülen on bir nodülün yedisinde (%58.3) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü (p=0.019). Malign özellikteki on dokuz nodülün on birinde (%57.9) NIS ile boyanma görüldü. Dokuz nodülde (%47.4) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü (p=0.019).

Tablo 9. Nodüllerin özellikleri ve NIS ile boyanma yaygınlığı ilişkisi

NIS	Boyanma yok Sayı (yüzde)	<%50 Boyanma Sayı (yüzde)	≥%50 Boyanma Sayı (yüzde)	Boyanma yaygınlığı p değeri
Toplam	10 (%37)	7 (%26)	10 (%37)	
Kadın	10 (%41,7)	5 (%20,8)	9 (%37,5)	AD
Erkek	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
<60 yaş	9 (%60)	3 (%20)	3 (%20)	p=0.019
>60 yaş	1 (%8,4)	4 (%33,3)	7 (%58,3)	
PET-(n=6)	3 (%50)	0 (%0)	3 (%50)	AD
PET+ (n=21)	7 (%33,3)	7 (%33,3)	7 (%33,3)	
Benign (n=8)	2 (%25)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	p=0.019
Malign (n=19)	8 (%42,1)	2 (%10,5)	9 (%47,4)	

AD: Anlamlı değil

PET’de tutulum görülmeyen altı nodülün üçünde (%50) kuvvetli boyanma görülürken; PET’de tutulum görülen yirmi bir nodülün ikisinde (%9.5) kuvvetli boyanma görüldü (Tablo 10). Çalışmada PET’de tutulum görülen benign, PET’de tutulum görülen malign ve PET’de tutulum görülmeyen malign nodüllerde NIS ile boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 10. Nodüllerin özellikleri ve NIS ile boyanma şiddeti ilişkisi

NIS	Boyanma yok Sayı (yüzde)	Hafif şiddette boyanma Sayı (yüzde)	Orta şiddette boyanma Sayı (yüzde)	kuvvetli boyanma Sayı (yüzde)	Boyanma şiddeti p değeri
Toplam	10 (%37)	8 (%30)	7 (%26)	2 (%7)	
Kadın	10 (%41,7)	6 (%25)	7 (%29,2)	1 (%4,2)	AD
Erkek	0 (%0)	2 (%66,7)	0 (%0)	1 (%33,3)	
<60 yaş	9 (%60)	3 (%20)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	AD
>60 yaş	1 (%8,3)	5 (%41,7)	5 (%41,7)	1 (%8,3)	
PET- (n=6)	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%50)	p=0.078
PET+ (n=21)	7 (%33,3)	8 (%38,2)	4 (%19)	2 (%9,5)	
Benign (n=8)	2 (%25)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	AD
Malign (n=19)	8 (%42,1)	3 (%15,8)	6 (%31,6)	2 (%10,5)	

AD: Anlamlı değil

PTEN: Nodüllerin PTEN ile boyanma yaygınlık ve şiddeti ile ilgili veriler tablo 11 ve 12’de verilmiştir. PTEN ile boyanmada hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki yoktu. PET’de tutulum görülmeyen altı nodülün üçünde (%50) PTEN’le boyanma görülmezken; üçünde (%50) %50 ve üstünde yaygınlıkta ve

kuvvetli boyanma görüldü. Benign özellikteki sekiz nodülün birinde (%12.5) boyanma görülmezken; altısında (%75) %50 ve altında yaygınlıkta, birinde (%12.5) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü. Malign özellikteki on dokuz nodülün sekizinde (%42.1) PTEN'le boyanma görülmezken, üçünde (%15.8) %50 ve altında yaygınlıkta, sekizinde (%42.1) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü (p=0.012).

Çalışmada PET'de tutulum görülen benign, PET'de tutulum görülen malign ve PET'de tutulum görülmeyen malign nodüllerde PTEN ile boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 11. Nodüllerin özellikleri ve PTEN ile boyanma yaygınlığı ilişkisi

PTEN	Boyanma yok Sayı (yüzde)	<%50 Boyanma Sayı (yüzde)	≥%50 Boyanma Sayı (yüzde)	boyanma yaygınlığı p değeri
Toplam	9 (%33,3)	9 (%33,3)	9 (%33,3)	AD
Kadın	9 (%37,5)	7 (%29,2)	8 (%33,3)	AD
Erkek	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
<60 yaş	7 (%46,6)	4 (%26,7)	4 (%26,7)	AD
>60 Yaş	2 (%16,6)	5 (%41,7)	5 (%41,7)	
PET- (n=6)	3 (%50)	0 (%0)	3 (%50)	p=0.058
PET+ (n=21)	6 (%28,6)	9 (%42,8)	6 (%28,6)	
Benign (n=8)	1 (%12,5)	6 (%75)	1 (%12,5)	p=0.012
Malign (n=19)	8 (%42,1)	3 (%15,8)	8 (%42,1)	

AD: Anlamlı değil.

Tablo 12. Nodüllerin özellikleri ve PTEN ile boyanma şiddeti ilişkisi

PTEN	Boyanma yok Sayı (yüzde)	Hafif şiddette boyanma Sayı (yüzde)	Orta şiddette boyanma Sayı (yüzde)	Kuvvetli boyanma Sayı (yüzde)	Boyanma şiddeti p değeri
Toplam	9 (%33,3)	9 (%33,3)	2 (%8,4)	7 (%26)	
Kadın	9 (%37,5)	7 (%29,2)	2 (%8,3)	6 (%25)	AD
Erkek	0 (%0)	2 (%66,7)	0 (%0)	1 (%33,3)	
<60 yaş	7 (%46,6)	4 (%26,7)	0 (%0)	4 (%26,7)	AD
>60 yaş	2 (%16,7)	5 (%41,6)	2 (%16,7)	3 (%25)	
PET- (n=6)	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%50)	AD
PET+(n=21)	6 (%28,5)	9 (%43)	2 (%9,5)	4 (%19)	
Benign(n=8)	1 (%12,5)	6 (%75)	0 (%0)	1 (%12,5)	AD
Malign(n=19)	8 (%42,1)	3 (%15,8)	2 (%10,5)	6 (%31,6)	

AD: Anlamlı değil

P53: p53'e yönelik immunohistokimyasal incelemelerde hiçbir nodülde boyanma görülmedi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diğer malignitelerin tanı ve taraması sırasında çekilen PET BT'lerde bazı tiroid nodüllerinde 18-FDG tutulumu görülebilmektedir. Bu tutulum her ne kadar saptanan nodülün malign olma ihtimalini artırsa da bazı benign nodüllerde de FDG-PET tutulumu görülebilmektedir. Bunun yanı sıra bazı tiroid maligniteleri ise FDG'yi konsantre edememekte ve PET taraması negatif bulunabilmektedir. Bu çalışmada malign ya da benign nitelikte olan ve FDG PET incelemesinde tutulum gösteren neoplazilerin moleküler özellikleri araştırılmıştır. 18-FDG incelemesinde insidental saptanan ve biyopsi sonrası operasyona verilen 27 tiroid nodülünde Galektin-3, NIS, Ki67, PTEN, p53 ekspresyonu immunohistokimyasal yöntem ile incelenmiştir.

Cvejic ve arkadaşlarının çalışmasında papiller, folliküler, oksifilik ve anaplastik tiroid karsinomu ve folliküler adenom hücrelerinde galektin-3 ekspresyonu gösterilmiştir. Normal tiroid dokusundaki folliküler hücrelerde ise galektin-3 ekspresyonu görülmemiştir (33). Inohara ve arkadaşlarının çalışmasında papiller, folliküler ve anaplastik tiroid karsinomlarında güçlü ve yaygın galektin-3 ekspresyonu görülmüş, aynı çalışmada benign tiroid nodüllerinde ve normal tiroid dokusunda galektin-3 ekspresyonu izlenmediği bildirilmiştir (34). Bizim çalışmamızda PET'de tutulum olmasıyla galektin-3 ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki görülmedi. Benign özellikteki sekiz nodülün altısı (%75) galektin-3 ile boyanmazken, malign nodüllerin %36,8'inde galektin-3 boyanması izlenmedi. Galektin-3 ile boyanma gösreten 12 malign nodülde ise boyanma şiddeti orta ya da kuvvetli şiddetteydi. Benign nodüllerin ikisinde (%25) %50 ve üstünde yaygınlıkta ve şiddette boyanma saptandı. Bu veriler galektin-3 boyanmasının benign-malign ayrımında bir yardımcı olmadığını, ayrıca PET tutulumunda bu belirteçin bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

Brynes ve arkadaşlarının çalışmasında benign ve malign tiroid lezyonlarında normal tiroid dokusuna göre Ki67 proliferasyon indeksinin artmış olduğu ve malign lezyonlarda artışın benign lezyonlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (24). Bizim çalışmamızda nodüllerin benign ve malign olma özellikleri ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Ancak PET’de tutulum görülmeyen altı nodülün birinde (%16.7) Ki67 proliferasyon indeksi %3 ve üzerindeyken; PET’de tutulum görülen on dokuz nodülün sekizinde (%38.1) Ki67 proliferasyon indeksi %3 ve üzerinde olarak görüldü. PET’de tutulum görülen nodüllerde PET’de tutulum görülmeyenlere göre, Ki67 proliferasyon indeksinin %3’ün üstünde görülme oranının daha yüksek olması da dikkat çekiciydi. Bu veriler her ne kadar istatistiki anlama ulaşmasa da FDG-PET tutulumunun proliferasyon indeks artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Morari ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid tümörlerinin çoğunda NIS ekspresyonunun azaldığı ya da negatifleştiği gösterilmişti (45). Tonacchera ve arkadaşlarının çalışmasında benign, fonksiyonsuz tiroid nodüllerinde NIS ekspresyonunun azaldığı görülmüştü (37). Hastaların cinsiyetleri ile NIS ile boyanma yaygınlığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki görülmezken; altmış yaş üstündeki on iki hastanın sadece birinde (%8.3) boyanma olmadığı görüldü. Altmış yaş üstünde ve boyanma görülen on bir hastanın yedisinde (%58.3) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü ($p=0.019$). Çalışmamızda NIS ekspresyonunun altmış yaş üstü grupta daha yüksek olduğu ve bu hastaların çoğunda %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma olduğu görüldü. Literatürde papiller tiroid karsinomlu olgularda NIS ekspresyonunun yaşla ilişkisi üzerine yapılmış örnek bir çalışma bulunmamaktadır. Malign özellikteki on dokuz nodülün on birinde (%57.9) NIS ile boyanma görüldü. Dokuz nodülde (%47.4) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü ($p=0.019$). Bizim çalışmamızda da malign nodüllerde benign nodüllere oranla daha fazla ve yaygın NIS ekspresyonu görüldü. Ayrıca PET’de tutulum görülmeyen altı hastanın üçünde (%50) kuvvetli boyanma görülürken; PET’de tutulum görülen yirmi bir hastanın ikisinde (%9.5) kuvvetli boyanma görüldü. PET’de tutulum görülmeyen hastalarda daha kuvvetli NIS ekspresyonu görülmesi dikkat çekiciydi.

Gimm ve arkadaşlarının çalışmasında, malign epitelyal tiroid tümörlerinde PTEN kaybının, benign epitelyal tiroid tümörleri ve normal tiroid dokusuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (30). Loreto ve arkadaşlarının çalışmasında da tiroid tümörlerinin %40'ında PTEN ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da PI3K/Akt sinyal yolağında yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan PTEN ekspresyonunda azalma malign nodüllerde daha yüksek oranda görüldü. Çalışmamızda FDG-PET'de tutulum görülmeyen altı malign nodülün üçünde (%50) PTEN'le boyanma görülmezken, benign özellikteki sekiz nodülün birinde (%12.5) boyanma görülmedi. Malign özellikteki tüm nodüllerin (n=19) %42.1'inde PTEN'le boyanma saptanmadı ve bu istatistiki olarak anlamlıydı. Ancak PTEN ile boyanma görülen bazı malign nodüllerde bu boyanmanın şiddetli olması PTEN kaybının bir malignite kriteri olarak alınamayacağını gösterdi. FDG-PET tutulumu ile PTEN arasında ise herhangi bir ilişki saptanmadı.

Önceki çalışmalarda iyi bilinen bir tümör baskılayıcı gen olan P53 mutasyonlarının tiroid kanseri gelişimi ile de ilişkisi olabileceği gösterilmişti (26). Bazı araştırmacılar p53'ün daha çok anaplastik tiroid karsinomu ve insular/uzun hücreli gibi kötü prognozlu histolojik varyantların gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdi (27). Çalışmamızda nodüllere p53'e yönelik immunohistokimyasal inceleme yapıldı ancak nodüllerde boyanma görülmedi. Bu sonuç çalışmamıza alınan hastalarda anaplastik tiroid karsinomu ya da kötü prognozlu histolojik tiplerin bulunmamasıyla ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada FDG-PET pozitif neoplazilerde malignite oranı % 70 olarak görülmektedir. Bu oran literature verilerine göre yüksektir. Ancak çalışmaya sadece opere olan hastaların alınması ve ince iğne aspirasyon biopsi sitolojisi benign gelen hastaların alınmaması bu yüksek oranı açıklamaktadır.

Tiroid malignitelerinde PET inceleme ve moleküler belirteçlerin ekspresyonu ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmakla beraber; ikisini bir arada inceleyen ve ilişkilerini analiz eden herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda örnek sayısının azlığı çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak FDG-PET tutulumu ile Galektin-3, NIS, Ki67, PTEN, p53 ekspresyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tiroid nodüllerinde FDG-PET tutulumunun patogenezi ya da önemini ortaya çıkaracak başka moleküler belirteçleri de içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

24 Mart 2014 tarihli, 05-214-14 karar no'lu etik kurul onay formu ektedir.

Araştırmanın giderleri, “Differansiye Tiroid Kanseri Moleküler Belirteçlerin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi” adlı projenin bütçesinden sağlanmıştır. Ek giderler için İç Hastalıkları Derneği'nden bütçe desteği alınmıştır.

ÖZET

MALİGN VE BENİGN TİROİD TÜMÖRLERİNDE PET'DE TUTULUM ile TÜMÖR SİTOPATOLOJİSİ ve MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada; 18F-FDG PET tutulumu görülen ve görülmeyen benign ya da malign tiroid neoplazilerinde; NIS, Galektin-3, PTEN, Ki67 (antijen K67) ve p53 moleküler belirteçlerinin, PET tutulumu ya da malignite ile ilişkisinin açıklanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda PET çekilmiş, PET'de tiroid bezinde tutulum görülen ve PET'de tiroid tutulumu saptandıktan sonra tiroidektomi yapılmış olan hastalar alındı. Bu hastaların patoloji raporları incelendi. Nodüllerin patoloji raporunda belirtilen yerleşimleri ile PET'deki tutulum alanları karşılaştırıldı. PET incelemede FDG tutan ve tutmayan nodüller belirlendi. Çalışmada esas olarak FDG-PET tutulumu pozitif olan 15 hastanın nodülleri incelendi. FDG tutulumu olan 21 nodül çalışmaya alındı. Bu nodüllerin 13'ü malign, 8'i benign özellikteydi. Bu hastalarda PET tutulumu görülmeyen ve malign özellikteki 6 nodül de çalışmaya dahil edildi. Bu nodüller Galektin-3, NIS, PTEN, p53 ve Ki67 ile immunohistokimyasal yöntemle yapılan boyanma özellikleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada 15 hastaya ait 27 nodül Galektin-3, NIS, PTEN, p53 ve Ki67 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri açısından incelendi. Ayrıca hastaların yaş ve cinsiyetleri; nodüllerin FDG ile tutulum özellikleri, benign ve malign olma özellikleri de değerlendirildi. Benign özellikteki sekiz nodülün altısı (%75) galektin-3 ile boyanmazken, malign nodüllerin % 36,8'inde galektin-3 boyanması izlenmedi. Galektin-3 ile boyanma gösreten oniki malign nodülde ise boyanma şiddeti orta ya da kuvvetli şiddetteydi. Malign özellikteki 19 nodülün 11'inde (%57.9) NIS ile boyanma görüldü. 9 nodülde (%47.4) %50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma görüldü ($p=0.019$). Malign nodüllerde benign nodüllere oranla daha fazla ve yaygın NIS ekspresyonu görüldü. Çalışmamızda NIS ekspresyonunun altmış yaş üstü grupta daha yüksek olduğu ve bu hastaların çoğunda

%50 ve üstünde yaygınlıkta boyanma olduğu görüldü. Çalışmamızda PTEN ekspresyonunda azalma malign nodüllerde daha yüksek oranda görüldü. Malign özellikteki tüm nodüllerin %42.1'inde PTEN'le boyanma saptanmadı. Nodüllere p53'e yönelik immunohistokimyasal inceleme yapıldı ancak nodüllerde boyanma görülmedi.

Sonuç: Sonuç olarak, FDG-PET tutulumu ile Galektin-3, NIS, Ki67, PTEN, p53 ekspresyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tiroid nodüllerinde FDG-PET tutulumunun patogenezi ya da önemini ortaya çıkaracak başka moleküler belirteçleri de içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: tiroid nodülü, FDG-PET, galektin-3, Ki67, p53, NIS, PTEN

ABSTRACT

RELATION OF PET POSITIVITY with TUMOR CYTOPATHOLOGY AND MOLECULAR MARKERS IN MALIGN and BENIGN THYROID TUMORS

Objective: In this study; relation of molecular markers such as NIS, Galectin-3, PTEN, Ki-67, p53 with PET positivity and malignity of thyroid lesions were aimed to be explained.

Material and Methods: Patients who applied to Ankara University Faculty of Medicine Department of Nuclear Medicine for PET imaging was screened for thyroid involvement. Thyroidectomised patients that operated after thyroid involvement was seen in PET imaging were included to study. Pathology reports of patients were investigated. Nodule localization in PET report and pathology report were compared. PET positive and negative nodules were determined. 15 patients whose thyroid was involved in PET imaging were included to study. FDG positive 21 nodules were included to study. 13 of them were malign and 8 of them were benign. FDG negative and malign 6 nodules of those patients were also included to study. These nodules were examined for immunohistochemical staining features for Galectin-3, NIS, PTEN, p53 and Ki67.

RESULTS: In this study 27 nodules of 15 patients were examined for immunohistochemical staining features for Galectin-3, NIS, PTEN, p53 and Ki67. They are also evaluated for patients' age, gender and nodule features such as being PET positive and malign, PET positive and benign, PET negative and malign. 6 of 8 benign nodules (75%) were not stained with galectin-3. 36,8% of malign nodules were not stained with galectin-3. 12 nodules which were stained with galectin-3 ; stained at least moderately intense or intense. In our study NIS expression was seen more frequently and intense in elderly people. Deficiency of PTEN expression was seen more in malign nodules. PTEN staining was not seen in 42.1% of all malign nodules. Nodules were not stained for p53.

Conclusion: As a result, any relation with FDG-PET positivity and Galectin-3, NIS, Ki67, PTEN, p53 expression was not found. New studies are necessary for

explaining pathogenesis and role of molecular markers in development of FDG-PET positive thyroid nodules.

Keywords: Thyroid nodule, FDG-PET, galectin-3, Ki67, p53, NIS, PTEN

KAYNAKLAR

1. M.A. Hayat Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis Volume 7 General Overviews, Head and Neck Cancer and Thyroid Cancer ISBN-10: 9048131855
2. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The Role of FDG-PET Imaging in the Management of Lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2004 Feb; 2 (2):115-21.
3. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. Haematologica. 2006 Apr; 91 (4):522-9.
4. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography- a systematic review. Thyroid August 2012; 22 (9).
5. Fujii T, Yajima R, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Is it possible to predict malignancy in cases with focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Am Surg January 2012; 78 (1):141-3
6. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. J ClinEndocrinolMetab2003; 88; 4100-4.
7. Chu QD, Connor MS, Lilien DL, Johnson LW, Turnage RH, Li BD. Positron emission tomography (PET) positive thyroid incidentaloma: the risk of malignancy observed in a tertiary referral centre. Am Surg 2006; 72: 272-5.

8. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose e positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130: 941-6.
9. Kung BT, Wong CP, Chu KS, AuYong TK, Tong CM. Cancer risk of focal thyroid incidentaloma in patients undergoing 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed. *Tomography studies: local experience in a single centre. J Hong Kong Col Radiol* 2010; 13:120-4.
10. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid*. 2010 Jul; 20 (7):697-706. Review.
11. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ki67_\(protein\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Ki67_(protein))
12. Denise P. Carvalho; Andrea C.F. Ferreira The importance of sodium/iodide symporter (NIS) for thyroid cancer management. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/5
13. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle A. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HMBE-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005; 18: 48-57
14. Hosal SA, Apel RL, Freeman JL, Azadian A, Rosen IB, LiVolsi VA, Asa SL. Immunohistochemical localization of p53 in human thyroid neoplasms: Correlation with biological behavior. *Endocr Pathol*. 1997 Spring;8 (1):21-28.
15. Clark O. Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness *WJM*, September 1996- Vol 165, No. 3
16. Collins BJ, Chiappetta G, Schneider AB, Santoro M, Pentimalli F, Fogelfeld L, et al. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3941-6.

17. Erdogan G. 2001. Tiroid neoplazilerinde insidans ve klasifikasyonlar. Hatemi H, Kabalak T. Erdogan G. Klinik Tiroid s:319
18. Lima J. 2005. ETA; Jubilee meeting. Athens 25 May 2005
19. Kenneth BA. 1995. Papillary Thyroid Carcinoma. Endocrinology and Metab. Clincs of North America 24-4: 711
20. Raue F. Biersack HJ., Grunwalr F. 2001. Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. Thyroid Cancer s:239
21. Simsek T., Canturk N. Tiroid Karsinomlarının Genetik Temeli: Bir Derleme. Okmeydanı Tıp Dergisi 29 (1):1-7, 2013 doi:10.5222/otd.2013.001
22. Erickson LA, Jin L, Goellner JR, Lohse C, Pankratz VS, Zukerberg LR, Thompson GB, Von herden JA, Grant CS, Lloyd RV: Pathologic features, proliferative activity and cyclin D1 expression in hurthle cell neoplasms of the thyroid. Mod Pathol, 2000; 13: 186-192.
23. Yenerman M: Patolojik fonksiyon, hücrelerde bölünme, çoğalma, diferansiyeasyon ve korunma fonksiyonlarında bozukluklar. Genel Patoloji. İstanbul, Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı; 1994. p. 661-699.
24. Saiz AD, Olvera M, Rezk S, Florentine BA, McCourty A, Brynes RK. Immunohistochemical expression of cyclin D1, E2F-1, and Ki67 in benign and malignant thyroid lesions. J Pathol. 2002 Oct; 198 (2):157-62
25. Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A, Zeltermann D, Viale G, Bosari S, Carcangiu ML. Down regulation of p27 KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. Am J Surg Pathol. 1999 Jun; 23 (6):678-85.

26. Ulukus EC, Canda M. Tiroid papiller karsinomlarında ki67, bcl-2 ve p53 immunreaktivitelerinin klinikopatolojik prognostik faktörler ile ilişkisi. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 2001; 7: 98-104.
27. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T, Machinami R: Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol, 1993; 17: 375-381.
28. Godballe C, Asschenfeldt P, Jørgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen TP, Hansen O, Bentzen SM. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. Laryngoscope 1998 Feb; 108 (2):243-9.
29. Wang Y, Hou P, Yu H, Wang W, Ji M, Zhao S, Yan S, Sun X, Liu D, Shi B. High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2387-90.
30. Gimm O, Perren A, Weng L, Marsh D, Yeh J, Ziebold U, Gil E, Hinze R, Delbridge L, Lees J, Mutter G, Robinson B, Komminoth P, Dralle H, Charis E Differential Nuclear and Cytoplasmic Expression of PTEN in Normal Thyroid Tissue, and Benign and Malignant Epithelial Thyroid Tumors. American Journal of Pathology, Vol. 156, No. 5, May 2000 American Society for Investigative Pathology
31. Loreto C, Tell G, Pestrin M, Pandolfi M, Damante G, Puglisi F; PTEN and Egr-1 expression in thyroid proliferative lesions doi:10.1016/j.canlet.2004.10.014
32. Min HS, Lee C, Jung KC. Correlation of immunohistochemical markers and BRAF mutation status with histological variants of papillary thyroid carcinoma in the Korean population. J Korean Med Sci. 2013 Apr;28 (4):534-41

33. Cvejic D, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Sinadinovic J. Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. Institute for the Application of Nuclear Energy-INEP, University of Belgrade, Yugoslavia. *Anticancer Research* [1998, 18 (4A):2637-2641]
34. Inohara I, Honjo Y, Yoshii T, Akaha S, Yoshida J, Hattori K, Okamoto S, Sawada T, Raz A, Kubo T Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms *Cancer* Volume 85, Issue 11, pages 2475–2
35. Kim ES, Lim DJ, Lee K, Jung CK, Bae JS, Jung SL, Baek KH, Lee JM, Moon SD, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY. Absence of galectin-3 immunostaining in fine-needle aspiration cytology specimens from papillary thyroid carcinoma is associated with favorable pathological indices. *Thyroid*. 2012 Dec; 22 (12):1244-50.
36. Kogai T, Taki K Brent Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer *Endocrine-Related Cancer* (2006) 13 797–826
37. Tonacchera M, Viacava P, Agretti P, de Marco G, Perri A, di Cosmo C, de Servi M, Miccoli P, Lippi F, Naccarato AG, Pinchera A, Chiovato L, Vitti P. Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by a defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87 (1):352-7.
38. Wang ZF, Liu QJ, Liao SQ, Yang R, Ge T, He X, Tian C, and Liu W Expression and correlation of sodium/iodide symporter and thyroid stimulating hormone receptor in human thyroid carcinoma *Tumori*, 97: 540-546, 2011
39. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK: 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005, 115:1074-8

40. Abraham T, Schöder H Thyroid cancer: indications and opportunities for PET/CT imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2011
41. Yi JG, Marom EM, Munden RF, et al. Focal uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005; 236: 271–275.
42. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003; 133 (3):294–299.
43. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, Jeong SY, Kim SW: Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:4100-4.
44. Van den Bruel A, Maes A, De Potter T Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J ClinEndocrinol Metab* 2002;87 (4):1517–1520.
45. Elaine C. Morari, Marjory A. Marcello, Ana Carolina T. Guilhen, Lucas L. Cunha, Paulo Latuff, Fernando A. Soares, Jose Vassallo, Laura S. Ward Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas *Clinical Endocrinology* Volume 75, Issue 2 August 2011 Pages 247–254

EK

ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		PET ile tiroid tutulumu olan malign ve benign tiroid tümörlerinde tümör sitopatolojisi, hastalık yaygınlığı ve moleküler belirteçlerin ilişkisi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

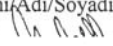
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
		SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05-214-14	Tarih: 24 Mart 2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr. Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	C. Yurdaydin
Prof.Dr. Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Gürel
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	T. Özçelikay
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	A. Ruhi
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	C. Atbaşoğlu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Öztürk
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Sivri
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Z. Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	B. Çakır
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	G. Utkan
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	D. Öztuna
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	N. Kutlay
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	O. İlgili
Gülşüm ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	G. Aslan

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza: 

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	PET ile tiroid tutulumu olan malign ve benign tiroid tümörlerinde tümör sitopatolojisi, hastalık yaygınlığı ve moleküler belirteçlerin ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
		Diğer ise belirtiniz: Kesitesel araştırma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza: *M. Melli*