

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİNODÜLER GUATRLI VE TİROİD PAPİLLER
KANSERLİ DOKUDA D VİTAMİNİ RESEPTÖR DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Rabia EFE ÇİLİBAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol KELEŞ**

**ELAZIĞ
2015**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erol KELEŞ başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince hekimlik sanatının bilgi ve inceliklerini öğrendiğim, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Şinasi YALÇIN, Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ, Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, odyolog, sekreter ve personellerine özellikle teşekkür etmek isterim.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Yrd. Doç. Dr. M. Mustafa AKIN'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmamdaki cömert desteklerinden dolayı Uzm. Dr. İbrahim ARSLAN'a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme minnettarım. Tüm destekleri, çalışmaya teşvik ediciliği ve sabrı için eşim Onur ÇİLİBAŞ'a müteşekkirim.

ÖZET

Tiroid karsinomları malign endokrin tümörler içerisinde en sık görüleni olup tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,2'sini oluşturur. Vitamin D'nin kemik döngüsü ve kalsiyum metabolizmasındaki klasik etkilerine ek olarak, antiproliferatif ve diferansiye edici etkileri tiroid kanseri gibi kanserlerde görülür. Bu çalışmanın amacı, normal tiroid dokusu, papiller tiroid kanserli doku ve multinodüler guatrli dokuda immünohistokimyasal yöntem ile VDR ekspresyonunu değerlendirmek ve sonuçları karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 2000-2014 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi KBB Kliniği'nde yaşları 20-60 yaş arasında olan, tiroidektomi uygulanan ve patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu olarak raporlanan 30 hasta ile patoloji sonucu nodüler guatr olarak raporlanan 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubu 20-60 yaş arasında olan, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adli Tıp Birimi'nde yapılan 30 ceset otopsisinden makroskopik lezyon saptanmayan ve patolojik incelemede normal tiroid dokusu olduğu teyid edilen dokulardan oluşturuldu. Elde edilen tüm doku kesitlerine VDR'ye karşı geliştirilmiş primer monoklonal antikor immünohistokimyasal olarak uygulandı. Kesitler VDR antikoruna ile immünohistokimyasal olarak boyandıktan sonra tüm spesmenlerin boyamaları semikantitatif olarak uzman patolog tarafından değerlendirildi. Boyanma yoksa ya da %10'un altında boyanma olduğunda (0), hafif derecede boyanma varsa (+) (%10-30 hücre boyanması), orta derecede boyanma varsa (++) (%31-60 hücre boyanması), belirgin derecede boyanma varsa (+++) (>%60 hücre boyanması) puan şeklinde skorlanarak değerlendirildi.

Bu çalışmada papiller tiroid karsinomu, multinodüler guatr ve normal tiroid dokusunda VDR tutulumu araştırılarak hem boyanma yaygınlığı hem de boyanma yoğunluğu açısından değerlendirilmiş olup gruplar arasında farklılık bulundu. Bu farklılık her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Yaş ve cinsiyet ile boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada tiroid papiller karsinomunda, multinodüler guatrda ve normal tiroid dokusunda VDR tespit edilmiştir. Bu çalışmada papiller tiroid karsinom dokusundaki VDR tutulum düzeyinin multinodüler guatr dokusuna

ve cesetlerden alınan normal tiroid dokusuna göre daha yüksek olması, papiller tiroid karsinomu patogenezinde VDR'nin önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, guatr, VDR, vitamin D

ABSTRACT

VITAMIN D RECEPTOR LEVEL IN MULTINODULAR GOITER TISSUE AND PAPILLARY THYROID CANCER

Thyroid carcinoma is the most common malignant endocrine tumours and accounts for approximately 1% of all cancers and about 0.2% of cancer-related deaths. In addition to the conventional effect of vitamin D on bone turnover and calcium metabolism, antiproliferative and therapeutic effects are observed in differentiated cancers such as thyroid cancer. The goal of this study is to evaluate the VDR expression using immunohistochemistry method in normal thyroid tissue, papillary thyroid cancer tissues and multinodular goiter tissue and to compare the results.

Between year of 2000 and 2014 at Firat University Hospital ENT Clinic years, 30 patients, aged 20-60, who underwent thyroidectomy, reported as pathologically papillary thyroid carcinoma and other 30 reported as goitre nodules are included in this research. The control group is composed of by obtaining normal thyroid tissue confirmed as a result of pathological examination of 30 bodies autopsy, in which macroscopic lesions are not detected; the autopsies carried out on bodies aged 20-60 and conducted at Elazığ Education and Research Hospital, Department of Forensic Medicine. Primary monoclonal antibody was performed immunohistochemistry enhanced against VDR in all resulting tissue sections. after sections were stained immunohistochemically with VDR antibodies, all those specimens staining were evaluated by a pathologist expert semiquantatively. If there is no staining or when staining is less than 10% (0), if there is mild staining (+) (10-30% cells staining), if there is moderate staining (++) (% 31-60 cells staining) and if there is significant staining (+++) (> 60% cells staining), points were evaluated accordingly.

In this study, papillary thyroid carcinoma, multinodular goiter and VDR involvement have been researched; as a result, differences were found between the groups in terms of both staining prevalence and staining intensity. This was a statistically significant difference among the three groups ($p < 0.05$). A statistically

significant correlation was not detected between age and gender with staining intensity and staining prevalence.

As a result, VDR is detected in thyroid papillary carcinomas multinodular goiter and normal thyroid tissue in this study. In this study, VDR involvement level of papillary thyroid carcinoma is higher than multinodular thyroid tissue and normal thyroid tissue taken from corpses, so this implies VDR may be an important factor papillary thyroid carcinoma pathogenesis.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, goiter, VDR, vitamin D

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	iii
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi	2
1.1.1.1. Tiroidin Arterleri	3
1.1.1.2. Tiroidin Venleri	4
1.1.1.3. Tiroidin Lenfatikleri	5
1.1.1.4. Tiroidin İnnervasyonu	5
1.1.1.5. Paratiroid Bezler	5
1.1.1.6. Trakea	6
1.1.2. Tiroid Bezi Histolojisi	6
1.2. Tiroid Bezi Tümörleri	7
1.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	7
1.2.2. Papiller Karsinom	8
1.2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	8
1.2.2.2. Klinik Özellikler	9
1.2.2.3. Makroskopik Özellikler	10
1.2.2.4. Histopatoloji	10
1.2.2.4.1. Histopatolojik Alt Tipler	12
1.2.2.5. Prognoz	16
1.2.2.5.1. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Parametreler	16
1.2.2.5.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler	17
1.2.2.6. Genetik	18

1.2.3. Multinodüler Guatr	19
1.2.3.1. Toksik Nodüler Guatr	20
1.2.4. Vitamin D Reseptörü (VDR)	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. İmmünohistokimyasal Boyama	24
2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	25
2.3. İstatistiksel Analiz	26
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Guatr Derecelendirmesi	19
Tablo 2. Grupların boyanma yaygınlığı yüzdeleri	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi	3
Şekil 2. Tiroidin lenfatik drenajı	5
Şekil 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı	27
Şekil 4. Gruplara göre yaş dağılımı ve standart sapmalar	28
Şekil 5. Papiller tiroid karsinom doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi	29
Şekil 6. Multinodüler guatr doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi	30
Şekil 7. Normal bir tiroid doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi	31

KISALTMALAR LİSTESİ

APUD	: Amin Precursor Uptake Decarboxylase
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MNG	: Multinodüler Guatr
MR	: Manyetik Rezonans
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
RAS	: Rat Sarkom Protoonkogeni
RET/PTC	: Rearranged in Transformation/Papillary Thyroid Carcinoma
RT	: Radyoterapi
TK	: Tiroid Kanseri
TTF-1	: Tiroglobulin ve Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VDYE	: Vitamin D Yanıt Elementleri
1,25-D₃	: 1,25(OH) ₂ dihidroksivitamin D ₃
25-D₃	: 25-hidroksivitamin D ₃

1. GİRİŞ

Papiller tiroid karsinomu (PTK) tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Papiller tiroid karsinomunun prognozu diğer tiroid kanserlerine göre daha iyi olmakla birlikte en önemli klinik özelliği bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmasıdır.

Papiller tiroid karsinomu folikül hücrelerinden köken alır. Boyun bölgeleri radyasyona maruz kalmış hastalarda en sık görülen malignitedir ve 20-50 yaş arasında görülür. Papiller tiroid karsinomu, kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görülür. Ayrıca, kadınlarda en sık görülen kanserler içinde sekizinci sırada yer alır (1).

Papiller tiroid karsinomunda 10 yıllık sağkalım %85-90'dır. %10-15'i nüks etse de nüksler boyun ve lenf nodlarına sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte son dönemde yapılan bazı çalışmalarda %20'ye varan nüks oranları ve birkaç vakada ölümle sonuçlanan uzak metastazlar bildirilmiştir (2). Tiroid kanserlerinde prognoza etki eden yaş, cinsiyet, uzak metastaz, lenf nodu metastazı, histolojik alt grup, primer tümör boyutu, multisentrisite gibi pek çok faktör bulunmaktadır (3).

Nodüler guatr klinikte sık karşılaşılan bir durum olup, bu nodüllerde kanser oranı yaklaşık %5 civarındadır (4). Tiroid nodülü saptanan bir kişide bu nodülün malignite potansiyelini saptamak önemlidir. Malignite yönünden şüpheli olan nodüllerde cerrahi girişim gerekirken, iyi huylu olan ve bası bulgusu göstermeyen nodüller takip edilebilir (2-5).

Vitamin D yağda çözünen vitamin grubundan olup klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir ve dolayısıyla hormon olarak adlandırılmaktadır. Vitamin D'nin kemik döngüsü ve kalsiyum metabolizmasındaki klasik etkilerine ek olarak, antiproliferatif ve diferansiye edici etkileri tiroid kanseri gibi kanserlerde görülür (5). Vitamin D gibi regülatör proteinlerin varlığı, tümör oluşum mekanizmasındaki ve potansiyel antikanser tedavisindeki yeri araştırılmıştır (6).

Bu çalışmanın amacı, normal tiroid dokusu, papiller tiroid kanserli doku ve multinodüler guatrli dokuda immünohistokimyasal yöntem ile VDR ekspresyonunu değerlendirmek ve sonuçları karşılaştırmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

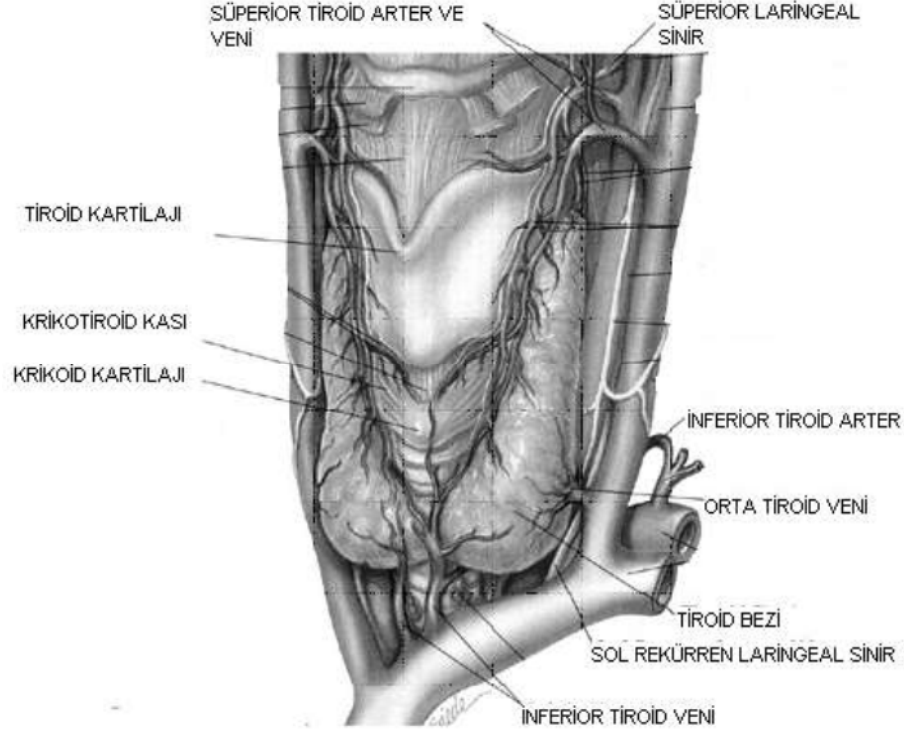
Yenidoğanda ortalama 1,5 gr ağırlığında olan tiroid bezi 16 yaşına kadar büyüyerek erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığına ulaşır. Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir (6). Endokrin bezlerin en büyüğü olup, farinks, larinks, özefagus ve trakeanın anterior ve lateral yüzeylerini sarar.

Tiroid, iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur. Her bir lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, isthmusun kalınlığı 0,2-0,6 cm'dir. Her bir lob trakea lateralinde yer alıp; superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid kas) bulunur (7). Toplumda yaklaşık %80 oranında koni şeklinde piramidal lob bulunur ve genellikle isthmus ve hiyoid kemik arasında yer alır (8). Tiroid bezinin anatomisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tiroid yüzeyden derine doğru; deri, süperfisyel fasya (platisma dahil), derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Tiroid cerrahisi sırasında rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede yaralanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (9).

Normal tiroid dokusu yumuşak, açık kırmızı rengine olup, ince bir kapsülle sarıdır. Bağ dokusundan oluşan bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanır ve organın stromasını oluşturur. Bu, tiroid bezinin gerçek kapsülü olarak adlandırılır. Bunun dışında yalancı kapsül (ya da cerrahi kapsül) bulunur. Yalancı kapsül derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısıdır (8, 10). Pretrakeal fasya tiroid bezinin anterolateralinde kalın ve iyi gelişmiş olmasına rağmen, posteriorunda ince ve gevşektir. Bu nedenle tiroid bezi sıklıkla posteriora doğru büyür (11). Pretrakeal fasya her iki tiroid lobunun posteriorunda kalınlaşarak lobları krikoid kartilaja sabitleştirir. Bu kalınlaşan bölüm Berry ligamanını oluşturur. Yalancı kapsül tiroidektomi sırasında çıkarılmaz (10).

Süperior paratiroid bezler tiroidin gerçek ve yalancı kapsülü arasında yer alır. İnferior paratiroid bezler ise tiroidin parankiminde, gerçek ve yalancı kapsül arasında ya da yalancı kapsül dışında yer alabilmektedir (10).



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi (8)

1.1.1.1. Tiroidin Arterleri

Tiroid oldukça vasküler bir organdır. Tiroiddeki kan akım hızı 5 ml/g/dk'dır. Genel olarak tiroid süperior ve inferior tiroid arterler tarafından beslenir. Tiroid ima arteri, tiroidin kan akımına katkıda bulunan üçüncü arter olup %1,5-12,2 oranında görülmektedir (9). Tüm vasküler yapılar gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroid parankimi içinde birbirleri ile anastomoz yaparlar (8).

Süperior tiroid arter: Eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Karotis üçgen içinde tiroid kıkırdağın hemen üstünde ve hiyoid kemiğin büyük boynuzunun hemen altında, eksternal karotis arterin önyüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyrederek. Süperior tiroid arter infrahiyoid, sternokleidomastoid, süperior laringeal, krikotiroid ve inferior faringeal konstriktör dallarını verdikten sonra tiroidin süperior kutbuna anteromedialden terminal dallarına ayrılarak girer. Süperior tiroid arter krikotiroid ve krikofaringeus kaslarını innerve eden süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile paralel seyrederek (Şekil 1). Üst polde süperior tiroid arter anterior ve posterior

dallarına ayrılır. Bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal karşı tarafın arterleri ile anastomoz yapar. Posterior dal ise inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz yapar. Aynı zamanda posterior daldan süperior paratiroid arteri besleyen küçük bir dal çıkar (8, 9).

İnferior tiroid arter: Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar. %15 oranında direkt subklavian arterden de çıkabilir (Şekil 1). Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyrederek. Krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotis arteri arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. Tiroide girmeden önce inferior ve süperior dallarına ayrılır. İnferior dal sıklıkla alt paratiroidi ve tiroidin alt polünü besler, süperior dal tiroidin posteriorunu besler ve süperior tiroid arter ile anastomoz yapar. Rekürren laringeal sinir; inferior tiroid arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir (8, 10). İnferior tiroid arter sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebilir (10, 12). Nadiren çift inferior tiroid arter görülebilir (13).

Tiroid ima arteri: Sıklıkla brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi arkus aorta ve sol ortak karotid arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyrederek isthmusu besler (8, 10).

1.1.1.2. Tiroidin Venleri

Tiroid dokusu içindeki venler küçük çaplı olup kapsüler bölgeye geldiklerinde büyürler ve aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar. Böylece tiroid dokusunun yüzeyinde venöz ağ oluşur. Bu kapsüler venöz ağ üç çift vene drene olur (8, 10).

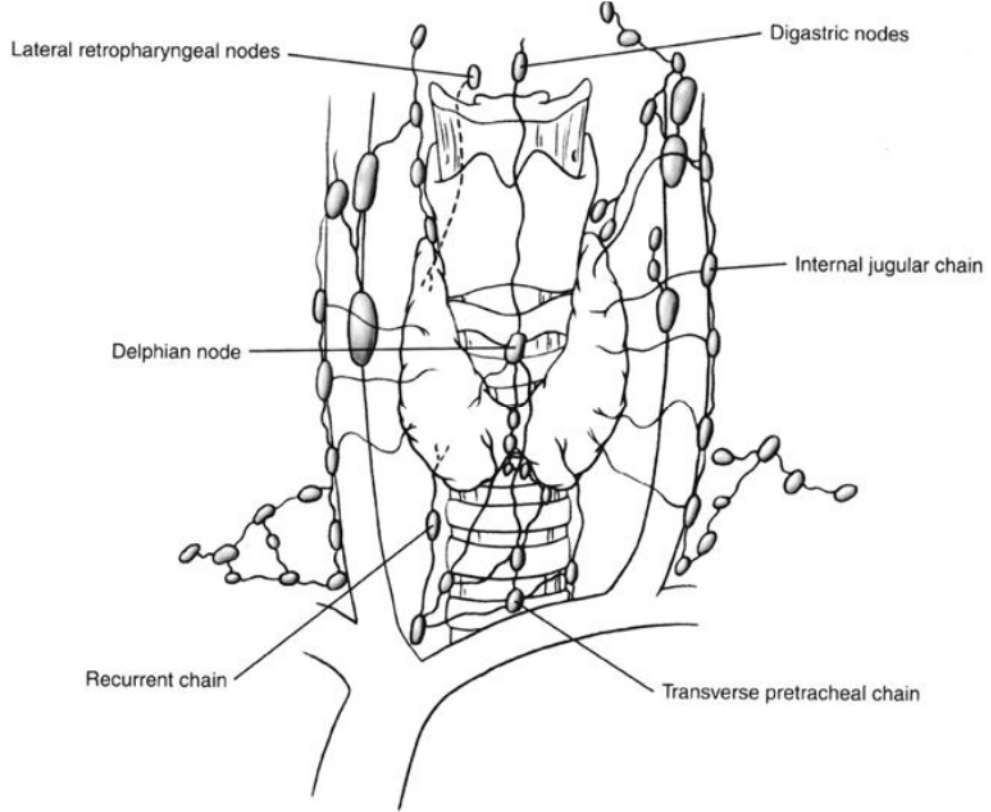
Süperior tiroid veni: Süperior tiroid artere eşlik eder, üst polden çıkarak internal juguler vene drene olur (8, 10).

Orta tiroid veni: Eşlik eden arteri yoktur. Tiroidin lateral yüzeyinden çıkarak internal juguler vene drene olur (Şekil 1). Bu ven hiç olmayabilir ya da nadiren çift olabilir (8, 10).

İnferior tiroid veni: Tiroidin inferior polünü bir veya birkaç dal şeklinde ya da karşı tarafın venleriyle birleşerek pleksus halinde drene eder. Çoğunlukla innominat vene ya da brakiosefalik vene açılır (Şekil 1). İnferior tiroid veni özellikle trakea önünde pleksus halinde ise trakeotomi sırasında kanayabilmektedir (8, 10).

1.1.1.3. Tiroidin Lenfatikleri

Tiroidin lenfatikleri interlobüler bağ dokusunda yer alıp arterler etrafında seyreder. İntraglandüler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkide olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Buradan tiroid dışına prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ve lateralde derin servikal lenf nodlarına drene olurlar (Şekil 2) (8, 9, 14).



Şekil 2. Tiroidin lenfatik drenajı (14)

1.1.1.4. Tiroidin İnnervasyonu

Tiroidin innervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler superior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan gelir. Tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiyak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (8, 9).

1.1.1.5. Paratiroid Bezler

Paratiroidlerin yerleşimi ve makroskopik görünümünün iyi bilinmesi, tiroid cerrahisi sırasında korunmaları için en önemli adımdır. Paratiroidler %80 oranında 4

tanedir. Her bir paratiroid ortalama 40 mg ağırlığındadır. Küresel, oval ya da fasülye şeklindedir. Genelde kirli sarı renktedir (8, 10).

Üst paratiroidler %80-85 oranında tiroidin posteriorunda, inferior tiroid arterin tiroide girdiği yerin 1 cm üstünde, %13 oranında üst polün posteriorunda, %1 oranında üst polün süperiorunda ve %1-4 oranında özefagus ve farinksin posteriorunda bulunabilirler (8). Alt paratiroidler %60 oranında alt polün posterior ya da lateralinde, %26 oranında tirotimik ligamanda, %7 oranında tiroidin orta 1/3 lokalizasyonunda, %2 oranda ise timusda mediastinum içinde yer alabilirler (9, 10).

Üst paratiroidlerin %80'i inferior tiroid arterden, %15'i süperior tiroid arterden, %5'i bu iki arter sisteminin oluşturduğu anastomozlardan beslenir. Alt paratiroidlerin %90'ı inferior tiroid arterden, %10'u süperior tiroid arter ya da iki arterin oluşturduğu anastomozlardan beslenir (9).

1.1.1.6. Trakea

Trakea, krikoid kıkırdağın hemen altından başlar. Anteriorunda 2., 3., 4. halkaları ile tiroid isthmusuna komşudur. Trakea lateralde tiroid lobları, posterolateralde rekürren laringeal sinirler ve posteriorda özefagusla yakın komşuluk gösterir (9).

1.1.2. Tiroid Bezi Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 20-40 folikül vardır. Folikül büyüklüğü 50-500 mikron arasında değişir. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir follikül içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücresine tiroisit adı da verilir (15).

Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; normal folikül hücreleri, oksifilik hücreler (Hürthle) ve parafoliküler hücrelerdir. Normal folikül hücreleri hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkidir. Parafoliküler hücreler ise lümenle ilişkili olmayıp bazal membranda yer alır. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi

olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur. Tirositler TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin içermektedir. TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (16, 17). C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur. TSH'nın kontrolünde değildir. Amin precursor uptake decarboxylase (APUD) sisteminin de bir parçasıdır (18).

1.2. Tiroid Bezi Tümörleri

1.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Tiroid karsinomları, en sık görülen malign endokrin tümörlerdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,2'sini oluşturur (16, 18). ABD'de yıllık tiroid karsinom insidansı 4/100.000, yıllık ölüm oranı ise 4/1.000.000'dur (17, 19, 20). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 122.000 yeni vaka görülmektedir (16, 17, 19). Olguların %95'ten fazlası primer ve epitelyal orjinlidir.

Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması

1-) Folikül Epiteli Yönünde Diferansiasyon Gösterenler

a-) İyi Diferansiye Karsinom

- Papiller Karsinom
- Foliküler Karsinom
- Diğerleri (Hyalinize trabeküler tümör, Mukoepidermoid karsinom, Sklerozan mukoepidermoid karsinom, Histogenezi belirsiz-yassı epitel hücreli karsinom ve Müsinöz karsinom)

c-) Az Diferansiye Karsinom

Mikroskopik Tipleri

- İnsular
- Trabeküler
- Solid
- Mikst, oksifilik

c-) İndiferansiye Karsinom

- İğsi pleomorfik hücreli tip,
- Skuamoid hücreli tip,
- Sarkomatoid tip.

2-) Folikül Epiteli Yönünde Diferansiasyon Göstermeyenler (C Hücre Kaynaklı)

-Medüller Karsinom

3-) Foliküler ve C Hücre Kaynaklı Tümörler

1.2.2. Papiller Karsinom

Papiller tiroid karsinomu, tiroid karsinomları arasında en sık görüleni ve en yavaş seyirli olanıdır (18, 21, 22). Papiller tiroid karsinomu herhangi bir yaşta görülebilir. Nadir olarak konjenital olgular da bildirilmiştir (23). Papiller tiroid karsinomunda kadın-erkek oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (21, 22).

1.2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Papiller karsinom en sık 20-50 yaş erişkinlerde görülür. Ancak altıncı ve yedinci dekatlarda ikinci sıklığını oluşturmaktadır (21, 22). 15 yaşından önce nadir görülmesine rağmen, en sık görülen çocukluk çağı tiroid malignitesidir. 50 yaş üzerinde kadın baskınlığı daha az bildirilmiştir (16). Tüm dünyada papiller karsinom insidansı artmıştır. İnsidansın artmasına rağmen, mortalite hızı azalmıştır (16).

Papiller tiroid karsinomunun etiyolojik faktörleri tam olarak aydınlatılamamış olup, farklı hücresel ve genetik mekanizmalar papiller tiroid karsinomu gelişiminde rol oynar. Birçok çalışma tiroid kanserinin iyot eksikliği görülen bölgelerde olduğunu desteklemektedir (24-26). Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, foliküler tiroid kanseri insidansının azaldığı, ancak papiller tiroid karsinomu insidansının arttığı görülmüştür (22).

Papiller tiroid karsinomu etiopatogenezinde sorumlu tutulan en önemli faktör baş boyun bölgesi veya toraksa uygulanan radyasyondur. Geçmişte süt çocuklarında ve büyük çocuklarda, reaktif tonsil büyümesi, akne, tinea kapitis gibi birçok baş boyun bölgesi lezyonlarında radyasyon tedavisi uygulanmış ve bu şekilde tedavi gören kişilerin %9'unda radyasyon tedavisinden birkaç dekad sonra papiller tiroid karsinomu geliştiği görülmüştür (27, 28). Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasında geçen süre değişkendir ve ortalama 20 yıl olarak bildirilmiştir (29). Çernobil nükleer kazasından beri Rusya ve Ukrayna'da papiller tiroid karsinomu insidansında büyük bir artış olmuştur (30). Artış özellikle bu bölgedeki radyasyona maruz kalan küçük çocuklarda görülmüştür (31, 32). Bildirilen çok sayıdaki vaka, kapsül dışı yayılım ve vasküler invazyon gösteren agresif tümörlerdir (22, 33). Çok

sayıda araştırma, papiller tiroid karsinomunun 1/3'ünün kronik lenfositik tiroidit zemininden geliştiğini göstermektedir (34, 35). Ancak bu çalışmalarda önceden var olan tiroiditi kanıtlayacak serolojik bir gösterge yoktur. Papiller tiroid karsinomu ve tiroiditin her ikisi de yaygın görülen durumlardır. Bir arada bulunmaları etiyolojik bağlantıdan daha olası bir durumdur (22).

Papiller tiroid karsinomu, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bu durumun, neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü bulunuşu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (27). Bazı çalışmalar, çeşitli hormonal faktörlerin papiller tiroid karsinomu gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (21-25). Artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilite sorunları, oral kontraseptifler bunlara örnektir. Familial Adenomatöz Polipozis Koli, Cowden sendromu, Nonpolipozis Kolon Kanseri Sendromu, Peutz – Jeghers sendromu ve Ataksia Telenjektazili hastalarda papiller tiroid karsinomu tanımlanmıştır (36, 37). Familial Adenomatöz Polipozis Koli'li hastaların %1-2'sinde tiroid kanseri, özellikle papiller kanseri (%95'ten fazla) görülmektedir. Bazı otörler, papiller tiroid karsinomu ve paratiroid adenomu/hiperplazisi birlikteliğini tanımlamışlardır. Her iki lezyonun da boyun bölgesine uygulanan eksternal radyasyon hikayesiyle ilişkisi mevcuttur (22).

1.2.2.2. Klinik Özellikler

Papiller kanserlerin çoğu semptom vermeyen tiroid nodülleri şeklinde ortaya çıkar. Genellikle tek bir nodül olan tümöral kitle çiğneme sırasında serbestçe hareket eder ve benign bir nodülden ayırt edilemez. Ses kısıklığı, disfaji, öksürük ve solunum sıkıntısı ilerlemiş hastalığı düşündürür. En sık akciğerde olmak üzere hematogen metastaz olguların az bir kısmında tanı konulduğu sırada vardır (38).

Multinodüler guatr iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde yaygın görülür. Guatrda belirgin bir nodül olarak saptanan papiller kanser görülebilir. Papiller kanser genellikle sintgrafik görüntülemelerde tipik olarak soğuk nodül şeklinde ya da servikal bölgede lenfadenopati şeklinde saptanır. İyodun yeterli olduğu coğrafi alanlarda ise normal tiroid bezinde tek nodül olarak saptanabilir (16).

Tiroid fonksiyon testleri tiroid kanseri tanısında yardımcı değildir. Rutin kan testleri, TSH değerleri ya da diğer tiroid fonksiyon testleri tiroid kanseri ayırıcı tanısında gösterge değildir (16).

Tiroidde tek nodül şeklinde tespit edilen nodüllerinin tanısına ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile başlanmalıdır. İİAB tiroid papiller kanserinin tanısında efektif bir metoddur. Klinik olarak tek nodülü olan ve sitopatolojik sonucu benign saptanan lezyonlarda hastaların %75'inde gereksiz cerrahi yapılmasını önler. Küçük ya da palpe edilemeyen primer papiller kanseri olan ve palpe edilen servikal lenfadenopatisi olan genç hastaların %25'inde İİAB ile lenf nodu metastazı saptanabilir (16).

Diğer tanısal çalışmalar ultrasonografi (USG), radyoaktif iyot taraması, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) incelemelerdir. Bu yöntemlerin hepsi her hasta için gerekli değildir. Tümör boyutu büyük olan ileri yaş hastalarda, özellikle disfaji, stridor, öksürük gibi semptomları olan ve çevre dokulara uzanımın nereye kadar olduğu saptanamayan hastalarda bu görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (16).

1.2.2.3. Makroskopik Özellikler

Papiller kanser farklı makroskopik özellikler gösterir. Birçok lezyon düzensiz sınırlı gri-beyaz sert kitle şeklindedir. Çevre tiroid parankimini infiltre eder. Bazıları distrofik kalsifikasyon gösterebilir. Tümör farklı boyutlarda olabilir ve multisentrik olma ihtimali sıktır. Birçok tümör kistik değişiklik gösterebilir ve nadiren tamamen kistik olabilir. Bazı örneklerde tümör solid iken nodal metastaz kistikdir.

Papiller kanser tiroid çevresi yağ dokusu, iskelet kası, özofagus, larinks ve trakea içine uzanım gösterebilir (16). Papiller kanser lenfatik kanallar içine yayılma eğilimindedir. Venöz invazyon da görülebilir (16).

1.2.2.4. Histopatoloji

Mikroskopik olarak, papiller tiroid karsinomunun belirgin özellikleri vardır. Tümör papiller ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir. Ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir (22).

Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda da papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler merkez içermez ve uniform nükleuslu

kolumnar epitel ile döşelidir. Papiller yapılar hemen hemen daima folliküler yapılarla birlikte. Folliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tübülerdir (22).

Papiller tiroid karsinomunda, nükleusların bazı karakteristik özellikleri vardır. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- Üst üste gelme özelliği (overlapping) gösteren, normal follikül epitel hücresi nükleusundan daha büyük ve daha ovalimsi, berrak veya buzlu cam özelliğindedir. Nükleer membran oldukça kalındır. Küçük bir nükleol vardır.
- Sitoplazmanın invajinasyonu sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar görülür.
- Nükleusun uzun eksenine paralel yarık şeklinde izlenen nükleer çentik yapısı bulunur (22). Şeffaf nükleuslar olguların %80'inde, intranükleer psödoinklüzyonlar %80-85'inde, nükleer çentikler ise hemen hemen tamamında görülür (22).

Şeffaf nükleus, nükleer membran kalınlaşması ya da nükleer çentik papiller tiroid karsinomlarında diğer tiroid lezyonlarına göre daha sık izlenir ancak tek başlarına papiller kanser için patognomonik değildir (22). Şeffaf nükleuslar, folliküler adenom ve diffüz hiperplazilerde fokal olarak, nadiren folliküler karsinomlarda diffüz olarak görülebilir. Nükleer çentiklere tiroidin nonpapiller ve nonneoplastik lezyonlarında da yüksek oranda rastlanabilir (22).

Papiller tiroid karsinomunda mitoz seyrek ya da yoktur (22). Psammom cisimcikleri olguların %40-50'sinde bulunur (16). Bu konsantrik lamellar tarzda mikrokalsifikasyonlar, papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülebilir. Servikal lenf nodlarında psammom cisimciklerinin görülmesi papiller tiroid karsinomu için güçlü bir kanıttır (22).

Papiller tiroid karsinomunda, tümörün invazyon sınırlarında dağınık halde yaygın lenfositler bulunabilir. Nadiren invaziv tümör alanında sınırlı yoğun lenfositik infiltrasyon görülebilir. Ancak bu önceden var olan altta yatan kronik tiroiditin göstergesi değildir (22).

Bazı papiller tiroid karsinomu olgularında %15-45 oranında fokal veya yaygın skuamöz differansiasyon alanları görülmektedir (22).

Sitopatolojik olarak konvansiyonel papiller kanser aspirasyonu tipik olarak papiller doku fragmanları, tek tabakalı adalar ve üç boyutlu kümeler halinde çok

sayıda hücreden oluşur. Papiller fragmanlar genellikle düzgün dış konturlu ve nükleer palizatlanma yapmış dallanan patern gösterir. Tümör hücreleri genellikle küboidaldır. Ancak kolumnar, poligonal, içsi ve skuamöz morfolojide de olabilir.

Nükleus tipik olarak büyük ve düzensizdir. Kromatin pudramsı görünümündedir ve sıklıkla nükleer membrana komşu küçük nükleol vardır. Nükleer çentik ve sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar sıktır (16).

1.2.2.4.1. Histopatolojik Alt Tipler

Bazı papiller kanserler belirgin büyüme paterni, hücre tipi ve stromal reaksiyon, kombinasyonu gibi bazı özel özellikler gösterir. Tümörleri spesifik bir histolojik alt tip olarak sınıflandırmak için belirli bir özelliğin baskın olması gerekmektedir (16).

Papiller Tiroid Karsinom Alt Tipleri

- 1- Folliküler alt tip
- 2- Makrofolliküler alt tip
- 3- Onkositik alt tip
- 4- Berrak hücreli alt tip
- 5- Diffüz sklerozan alt tip
- 6- Warthin benzeri alt tip
- 7- Tall cell (uzun hücreli) alt tip
- 8- Kolumnar hücreli alt tip
- 9- Solid alt tip
- 10- Kribriiform alt tip
- 11- Fasiitis benzeri stroma gösteren alt tip
- 12- Fokal insular komponent içeren alt tip
- 13- Skuamöz hücreli papiller karsinom veya mukoepidermoid karsinom
- 14- İçsi ve dev hücreli alt tip
- 15- Papiller mikrokarsinom
- 16- Kombine papiller-medüller karsinom (16).

Folliküler alt tip: Makroskopik olarak bu tümörlerin çoğu kapsüllü folliküler neoplazilere benzer. Mikroskopik olarak küçük orta boyutta, hemen hemen hiç papiller yapının olmadığı düzensiz şekilli folliküllerden oluşur. Folliküllerde değişken miktarda yoğun eozinofilik görülebilen kolloid vardır. Follikülleri döşeyen

hücrelerin çoğu nükleer çentik bulunan büyük şeffaf nükleus ve psödoinklüzyon içerir. Bu alt tipte intrafolliküler multinükleuslu dev hücreler sık görülür. Stromal sklerozis ve psammom cisimleri nadiren görülür. Tümörlerin yaklaşık 1/3'ü kapsüllüdür. Bu tümörlerde prognoz normal papiller karsinom ile benzerdir (16). Sitolojik olarak ince iğne aspirasyon biyopsisinde birbirine uzak yerleşen hücreler görülür. Genellikle zeminde az kolloid bulunur. Tipik papiller karsinom nükleer özellikleri ile diğer folliküler paternli lezyonlardan ayrılır. Folliküler alt tipte psödoinklüzyonların sayısı konvansiyonel papiller tiroid karsinomundan daha azdır (16).

Makrofolliküler alt tip: Papiller tiroid karsinomunun en nadir görülen formudur. Baskın olarak ya da tamamen makrofolliküllerden oluşur. Birçok makrofollikül hiperkromatik nükleuslu hücreler ile çevrilidir. Kolloid sıklıkla periferde vakuolizasyon gösterir. Bazı folliküller papiller karsinomun karakteristik psödoinklüzyonlar ve nükleer çentik yapıları içeren büyük berrak nükleuslu hücreler ile döşelidir. Bu alt tip düşük lenf nodu metastaz insidansı ile karakterizedir (16).

Onkositik alt tip: Onkositik papiller karsinom makroskopik olarak kıızıl, kahve renkli görünüm ile karakterizedir. Mikroskopik olarak papiller ya da folliküler yapıya sahip olabilir.

Nadiren gri-beyaz görülebilirler. Papiller tümörler ince fibrovasküler stromal korları örten onkositik hücrelerden oluşan kompleks dallanan papillalar ile karakterizedir. Folliküler yapıya sahip tümörler değişen oranlarda kolloid depoları içerebilen makrofolliküler ya da mikrofolliküler olabilirler. Tümör tamamen kapsüllü ise invazyon açısından dikkatli inceleme gerekmektedir (16). Bazı lezyonlar yaygın invazivdir. Onkositik alt tip tanısı papiller karsinom konvansiyonel tipinde görülen nükleer özelliklere dayanır. Onkositik hücreler genellikle poligonal olup bazen kolumnar da olabilir. Hücreler bol granüler eozinofilik sitoplazmalıdır (16).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde düzensiz kümeler veya papiller agregatlar halinde büyük hücreler vardır. Nükleus berraktır, nükleer çentik ve psödoinklüzyona sahiptir. Onkositik tip folliküler karsinomda genellikle bu nükleer özellikler yoktur (16).

Berrak hücreli alt tip: Hem konvansiyonel papiller karsinom hem de folliküler alt tip baskın olarak berrak hücrelerden oluşabilir. Sıklıkla papiller yapı

baskındır ancak bazı tümörler folliküler büyüme paternine sahip olabilirler. Bazı tümörlerde onkositik ve berrak hücreler karışık halde görülebilir. Bunlarda konvansiyonel papiller karsinomun nükleer özellikleri vardır. Ayrıca bazı hücreler kısmen berrak kısmen onkositik sitoplazmalı olabilir. Nadiren intrasellüler ve ekstrasellüler Alcian Blue pozitif mükün görülür (22). İmmünohistokimyasal olarak tiroglobulin ve tiroid transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1) boyaları yokluğunda metastatik bölgelerde papiller karsinomun bu tipini tanımak problemli olabilir (16).

Diffüz sklerozan alt tip: Diffüz sklerozan alt tip klinik olarak genç hastalarda görülür. Bir ya da her iki tiroid lobunu diffüz olarak tutabilir. Birçok tümörde dilate lenfovasküler alanlarda küçük papiller yapılar görülür. Yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cisimleri, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis ile karakterizedirler. Nontümöral tiroid dokusunda sıklıkla kronik lenfositik tiroidit görülür ve birçok hasta otoimmün tiroid hastalığının serolojik bulgularına sahiptir. Belirgin bölgesel lenf nodu metastazı bulunabilir. Yaklaşık hastaların %25'inde tanı anında akciğer metastazı vardır (16).

Tall cell (uzun hücreli) alt tip: Papiller karsinomun bu alt tipi nadirdir. Hücrelerin yüksekliği genişliğinin üç katıdır. Neoplastik hücreler bol eozinofilik sitoplazmalıdır. Neoplastik hücrelerin nükleer çentik ve psödoinklüzyon yapısı bol olmakla birlikte, nükleus konvansiyonel papiller karsinomun nükleusu ile benzerdir. Nekroz, mitoz ve çevre tiroid dışına uzanım siktir. Bu tümörler yaşlı erkek hastalarda sık görülür. Konvansiyonel papiller karsinomdan daha agresif klinik davranış gösterme eğilimindedir (16).

Kolumnar hücreli alt tip: Nadir görülen bu alt tip erken sekretuar endometriumu andıran supranükleer ve subnükleer sitoplazmik vakuoller içerebilen psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşur. Karakteristik büyük berrak nükleus sadece bazı tümörlerde fokal bulunurken, hiperkromatik nükleus baskındır. Birçok tümörde farklı oranlarda papiller, folliküler, trabeküler ve solid paternler görülür. Folliküller uzamış ve tubüler glanda benzeyen boş görünümde olabilir. Neoplastik hücreler Tiroglobulin ve tiroid transkripsiyon Faktör-1 ile pozitifdir (16). Bu tümörler sıklıkla lokal olarak büyüme ve çevre tiroid dışına uzanım gösterir. Bu tümörler konvansiyonel papiller karsinomdan daha agresif klinik davranışa eğilimlidir. Bununla birlikte bu tümörler kısmen ya da tamamen kapsüllüdür. Tamamen kapsüllü

tümörler kapsülsüz ya da kısmen kapsüllü tümörlerden daha düşük metastatik potansiyele sahiptir (16).

Solid alt tip: Bu tümörler tipik papiller karsinomun nükleer özelliklerini içeren solid hücre adalarından oluşur (16). Birçok papiller tiroid karsinomunda solid büyüme paterni görülebilir. Ancak solid alt tip tanısı koyabilmek için, tümörün %50'sinden fazlasının solid büyüme paterni göstermesi gereklidir (39). Vasküler invazyon ve çevre tiroid dışına uzanım olguların yaklaşık 1/3'ünde bulunur. Bu tümör radyasyona maruz kalmış çocuklarda oldukça sıktır. Eğer solid patern belirgin nükleer pleomorfizm ve tümör hücre nekrozu ile birlikte ise az differansiye karsinom düşünülmelidir (16).

Kribriform karsinom: Bu alt tip fokal papiller yapı, kribriform özellikler, skuamoid adalar yanı sıra solid ve içsi hücre alanları ile karakterizedir. Bu tümör tipik olarak Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ya da Gardner sendromlu hastalarda görülür. Tümör genellikle multifokaldır ve genç kadınlarda baskın olarak görülür. Soliter sporadik olgular nadirdir. Fokal olarak nükleus berraktır ve nükleer çentik vardır. Birçok nükleus hiperkromatiktir. Birçok tümör Tiroglobulin ile fokal pozitif boyanma gösterir (16).

Kombine papiller ve medüller karsinom: Papiller ve medüller karsinom komponenti nükleer özelliklere göre saptanır. Dual diferansiyasyon gösteren miks tümör veya kollizyon tümör olarak da adlandırılır. Bu tümörler daha sıklıkla kadınlarda görülür. Yaş dağılımı 5., 6. ve 7. dekatlardır. Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte genetik mutasyonların ve ailesel geçişin varlığı gösterilmiştir (40-42). Bu tümörlerin prognozu daha agresiftir. Bu nedenle bu tanıya sahip olguların medüller tiroid karsinom komponentine göre tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir (42).

Papiller mikrokarsinom: Papiller mikrokarsinom terimi rastlantısal bulunan tümörlerde, boyutu 1 cm ve altında olan papiller karsinomlar için kullanılır. Otopsi serilerinde %30, tümör dışı nedenler ile opere edilen materyallerde %24 oranında bulunmuştur (16, 41). Papiller karsinomun en sık görülen formudur. Bu tümörler çocuklarda daha agresiv davranabilir (26). Nadiren erişkinlerde servikal lenf nodu metastazı bulunabilir. Papiller mikrokarsinomdan ölüm oranı yapılan bazı çalışmalara göre %0-1 arasında değişmektedir (22, 43).

Makroskopik olarak tümör sıklıkla kapsülsüzdür. Kapsüllü alt tipi de vardır. Sıklıkla tiroid kapsülüne yakın yerleşir. Kapsül altında beyaz, sert, kesit yüzü kumlu bir odak şeklinde görülmektedir. Küçük boyutlu olmasından dolayı makroskopik incelemede sıklıkla gözden kaçabilir (16).

Mikroskopik olarak tümör folliküler ya da papiller yapı oluşturmaktadır. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda tümör çapı ile histolojik özellikleri arasında korelasyon bulunmuştur (22, 33, 38). Buna göre 0,5 cm'den küçük tümörler genellikle folliküler yapıda ve belirgin sınırlı iken, 0,5 cm'den büyük çaptaki tümörler papiller yapıda ve sıklıkla infiltratiftir (22).

Papiller mikrokarsinomun ailesel formu da tanımlanmıştır. Bu tümörler genellikle multifokal olup lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz yapma eğilimleri yüksektir (44).

1.2.2.5. Prognoz

Papiller karsinomun prognozu çok iyidir. On yıllık sağ kalım %90'ın üzerindedir (2). Bu durum genç hastalar için %98'in üzerindedir (21). Papiller ve folliküler alanların göreceli oranı prognozla korele değildir. Ancak vasküler invazyon, mitoz, nekroz ve nükleer atipi kötü prognostik faktörlerdir. İleri yaşın kötü prognostik etkileri, daha büyük tümör boyutu ve tümörün ekstraplandüler uzanımı ile artar. Tall cell ve kolumnar hücreli alt tip, konvansiyonel papiller karsinoma göre daha kötü prognoza sahiptir (16).

1.2.2.5.1. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Parametreler

1- Yaş: En önemli prognostik parametrelerden biridir. İleri yaştaki olgularda prognoz daha kötüdür. Papiller karsinoma bağlı ölümlerin çoğu 40-50 yaş sonrasında görülmektedir (16, 21, 22, 45- 47).

2- Cinsiyet: Çoğu çalışmada prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyi bulunmasına karşın, bazı çalışmalarda belirgin fark görülmemiştir (16, 21, 22, 48).

3- Tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon: Prognozu kötü yönde etkileyen parametrelerin başında gelmektedir. Makroskopik olarak tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (21, 46, 47).

4- Mikroskopik Alt Tipler: Kapsüllü tümörler ve papiller mikrokarsinom iyi prognoza sahip iken, diffüz sklerozan alt tip, tall alt tip, kolumnar hücreli alt tip, solid alt tip kötü prognoza sahiptir. Diğer alt tiplerin prognozu klasik papiller karsinoma benzer (16, 46).

5- Tümör Çapı: Tümör çapı ile prognoz arasında ters bir orantı vardır. Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir (21, 49). İki cm çapındaki papiller karsinomlar ve papiller mikrokarsinomlar mükemmel prognoza sahip iken, 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz çok kötüdür (16, 43, 46).

6- Kapsül ve Cerrahi Sınırlar: Kapsüllü ve/veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde prognoz, diğerlerine oranla daha iyi seyretmektedir. Kapsüllü tümörlerde eksizyondan sonra tümör nüksü yoktur (21, 46).

7- Multisentrisite: Birden fazla tümör odağı içeren olgularda metastaz insidansının yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (21, 46, 47).

8- Metastaz: Papiller karsinomlarda en sık bölgesel lenf bezlerine, folliküler karsinomda ise en sık akciğer ve iskelet sistemine metastaz görülmektedir. Uzak metastazın varlığı prognozu kötüleştirir (16, 21, 47).

9- Az differansiye, skuamöz veya anaplastik alanlar: Olguların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (21, 47).

10- Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (21, 47). Yapılan epidemiyolojik bir çalışma, iyonize radyasyonun çocuklarda tiroid kanser riskini arttırdığı, erişkinlerde ise etkilemediğini ortaya koymuştur (50).

11- Mitoz, nekroz, damar invazyonu: Mitoz, nekroz, damar invazyonu gibi mikroskopik özellikler prognostik açıdan değerli kriterlerdir (21).

12- DNA ploidi: Papiller tiroid karsinomunun agresif davranışı ile anöploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (21).

1.2.2.5.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler

Papiller ve folliküler yapıların oranları, fibrozisin varlığı veya yokluğu, solid alanların varlığı veya yaygınlığı, skuamöz metaplazinin olması, psammom cisimciklerinin varlığı prognozu etkilememektedir. Papiller karsinomlarda tümör

histolojik derecelemenin önemi yoktur. Olguların çoğu (%95) iyi differansiye olarak saptanır (21, 22).

1.2.2.6. Genetik

Papiller tiroid karsinomu patogeneğinde yer alan rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas (RET/PTC) geninin değişik tipleri vardır. RET/PTC1 en sık görülenidir. İkinci en sık RET/PTC3 görülür. RET/PTC2 ve diğer yeni tipler %5'ten azdır. Çocuklarda görülen ve 10 yıldan daha az süre rastlantısal radyasyon maruziyetine bağlı gelişen papiller karsinomlarda istisna olarak RET/PTC3 dominant tiptir. RET/PTC1 papiller mikrokarsinomlarda ve klasik papiller yapıdaki tümörlerde oldukça sıktır. Solid ve tall cell alt tipinde ise RET/PTC3 baskındır (16). Onkositik papiller karsinomlarda RET/PTC yeniden düzenlenimi nononkositik papiller karsinomlar ile benzer sıklıktadır (16).

Tirozin kinaz gen (RET ve TRK) reseptörünün kromozomal yeniden düzenlenimleri papiller tiroid karsinomunda en sık genetik değişiklikleri gösterir. RET/PTC olarak adlandırılan RET genini içeren yeniden düzenlenimler, farklı çalışmalarda ve coğrafik bölgelerde %80 bulunur (16, 36). RET/PTC gen yeniden düzenleniminin ortalama insidansı sporadik erişkin papiller karsinomlarda %20-30'dur (16). Çocuklarda ve genç erişkinlerde %45-60 ile yüksek oranlarda olup, terapötik radyasyona bağlı tümörlerde bu oran %50-80'dir (16, 26).

Tirozin kinaz reseptörü gen yeniden düzenlenimi papiller karsinomların yaklaşık %10'unda bulunur. TRK yeniden düzenleniminin bütün tipleri hemen hemen benzer sıklıkta olmasına rağmen TRK-TPM3 (tropomiyozin 3) radyasyon ilişkili papiller tiroid karsinomunda baskın görülür (16).

Rat sarkom protoonkogeni (RAS) mutasyonu; üç RAS protoonkogenlerinin 1/3'ünde aktive edici nokta mutasyonu şeklinde olur. Bu tümör tipinde en sık etkilenen gen N-RAS kodon 61'dir (16). BRAF mutasyonu; BRAF gen nokta mutasyonu papiller karsinomların büyük kısmında, yaklaşık %70'inden fazlasında tanımlanmıştır (16, 36). Bu mutasyon diğer tiroid neoplazilerinde saptanmamıştır (16).

Cowden sendromu multipl hamartomlar ve yüksek malignite riski ile karakterize otozomal dominant nadir görülen bir hastalıktır. Meme, tiroid, uterus, beyin ve mukokutanöz dokular en sık tutulan organlardır. Sendromun en

karakteristik özellikleri; multiple fasiyal papüller ve cilt çekintileri, lipomlar ve akral keratoz ile seyreden meme, over, kolon, tiroid kanseridir (51). Epitelyal tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğu Cowden sendromunda görülür. Büyük çoğunluğu folliküler tiroid karsinomudur. Nadiren bu sendromda papiller tiroid karsinomları görülür ama tipik olarak folliküler alt tipi saptanır (16).

1.2.3. Multinodüler Guatr

Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. Bezin büyüklüğü, objektif bir şekilde hacim ya da boyut olarak ultrasonografi ile belirlenebilir. Büyümesi durumunda kolayca palpe edilen ve çoğu zaman gözle görülen bu bezin büyüklüğü Dünya Sağlık Örgütü'nün derecelendirmesine göre subjektif olarak saptanır (52-54). Bu derecelendirme sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir (54).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Guatr Derecelendirmesi

Evre	
0	Palpasyon ve gözlemlle guatr yok
1	Palpasyonla farkedilebilen guatr
1A	Yalnız palpasyonla farkedilebilen guatr
1B	Guatr palpasyonla var, boyun ekstansiyonda gözle de görülebiliyor
2	Boyun normal pozisyonda iken görülebilen guatr
3	Uzaktan görülen belirgin guatr

Guatrlar endemik ya da nonendemik olarak sınıflandırılırlar. İyot eksikliği olan bölgelerde, nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa, bu guatrlar endemik guatr olarak adlandırılır. İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid hormon sentezi azalır ve guatr gelişir. Bu guatrlar da nonendemik guatr olarak adlandırılır (52-54).

Multinodüler guatr (MNG) ise; tiroidin birçok alanında olan nodüllerle büyümesine verilen bir isimdir. 1955'de Mortensen (54), 1000 vakalık otopsi serisini raporlamış ve vakaların %50'sinde tiroid nodüllerine rastlamıştır. Bu nodüllerin, %20'si açıkça palpe edilen, %30'u ise histolojik olarak ortaya konmuş nodüllerdir. Tiroid nodülleri; toksik ya da nontoksik, diffüz ya da nodüler ve soliter ya da multipl şeklinde sınıflandırılabilir (55).

Diffüz ve nodüler guatr patogeneğinde; yeni folikül oluşumu için foliküler epitelyum hücrelerinin proliferasyonu esastır. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde; tiroid uyarıcı hormonun (TSH) etkisi ve tiroidi büyüten immunglobülinler üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda; nodüler guatrlarda, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve transforming büyüme faktörünün arttığı gösterilmiştir (53, 56).

Soliter nodüler guatrlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1,5 cm'nin altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa, medikal tedavi ile izlem yapılabilir (57). Diffüz ve ötiroid guatrlarda, supresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte; özellikle soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır (57). Supresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüyüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Tedavi altında iken büyüyen nodülde; tek tedavi cerrahidir (52, 58).

Multinodüler guatrlarda, kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda, kanser riski %40'tır (41). Ayrıca bu hastaların yarısında kanser, dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir. Bu hastalarda da cerrahi tedavi endikedir (43). Küçük asemptomatik MNG'de, ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından takip edilirler (54).

1.2.3.1. Toksik Nodüler Guatr

Toksik nodüler guatr; bir veya daha fazla tiroid nodülünün TSH'den bağımsız olarak fazla miktarda iyot tutması, tiroid hormonu sentezlemesi ve salgılamasıdır. Toksik nodüler guatr olguları daha çok endemik guatr bölgelerinde görülür. Çoğu sıcak veya otonom nodülün TSH reseptörü mutasyonları vardır (52-55).

Toksik nodüler guatrda; hipertiroidizm genellikle Graves'ten daha hafiftir ve oftalmopati, pretibial miksödem, vitilligo veya tiroid artropatisi gibi tiroid dışı bulgular yoktur. İyodidlerin (örn; intravenöz kontrast madde) verilmesiyle iyoda bağlı hipertiroidizm (Jod-Basedow fenomeni) ortaya çıkarılabilir (52-55).

Toksik nodüler guatr tedavisinde antitiroid ilaçlar ve beta blokörler kullanılarak semptomları ortadan kaldırır. Ancak Graves hastalığındaki kadar etkili

değildir. İyot tutulumu az olduğundan; radyoaktif iyot tedavisi, Graves'teki kadar etkili değildir. Hastaların daha yüksek dozda iyot alması gerekir. Başarı oranı düşük olduğundan; iyot tedavisi, sadece cerrahi yapılamayacak hasta grubunda uygulanır. Tercih edilen tedavi şekli tiroidektomidir. Soliter nodüllerde, lobektomi yapılabilir.

1.2.4. Vitamin D Reseptörü (VDR)

Vitamin D aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindendir. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. VDR barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25-D₃ üreten yerlerdir (59, 60).

Vitamin D reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere vitamin D yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir. 1,25-D₃'ün hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır (59, 61).

Bazı retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda 25-hidroksivitamin D₃ (25-D₃)<20 ng/ml olduğu zaman kolorektal, prostat, akciğer, pankreas, özefagus kanserlerinde %30-50 artış olduğuna dair bilgiler mevcuttur (62-65). Kanada'da yapılan bir çalışmada; meme kanseri öyküsü olan 972 kadınla meme kanseri olmayan 1135 kadının 15-20'li yaşlarda güneş ışığı alım hikayeleri sorgulandığında, meme kanseri olan kadınların daha az güneş ışığı aldığı tespit edilmiştir (63). Gençlik döneminde daha fazla güneş ışığı alan kadınlarda meme kanseri riskinin %69, orta yaşta daha fazla güneş ışığı alanlarda meme kanseri riskinde %51 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (66). Garland ve ark.'nın (64)

yaptığı çalışmada, yüksek doz vitamin D tüketimi olan, serum 25-D₃ ortalamaları 48ng/ml olan kadınların daha önceden verileri toplanmıştır. Yapılan bu çalışmada vitamin D tüketiminin meme kanseri riskini %50 oranında azalttığı bulunmuştur.

Lappe ve ark. (67) 4 yıl boyunca 1100 IU Vitamin D ve 1500 mg kalsiyum kombinasyonu kullanan 1179 postmenopozal kadında tüm kanserlerin gelişim riskinde %60'dan fazla azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte vitamin D ve plasebo kullanan kadınlar karşılaştırıldığında kalsiyum ve vitamin D'nin kombinasyonu kullanan kadınlarda kanser gelişim riskinde %77 oranında azalma görülmüştür.

Hekim sağlık çalışmasında 25-D₃ seviyeleri yüksek bulunan erkeklerde çeşitli kanserlerin (lösemi, özefagus, pankreas, kolon ve rektum kanseri) gelişim risklerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (65).

Vitamin D eksikliğinin kanser gelişim riskini artırmasıyla birlikte daha agresif ve tedavisi daha zor kanser gelişimi ile ilgili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (68, 69).

Laboratuvar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar; vitamin D'nin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinde koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (64, 66, 70).

Güneş ışığı ve vitamin D arasındaki bağlantının, yaygın ölümcül kanserlerin gelişme riskini azaltmasına katkı sağladığı ihtimali şaşırtıcı olabilir. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ (1,25-D₃), normal ve kanserli hücrelerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını inhibe eden en etkili hormonlardan biri olarak bilinmektedir (71-73). Hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen 1,25-D₃'ün mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, çok sayıda genin çoğalması, farklılaşması, apoptoz ve anjiyogenezin kontrolü, doğrudan ya da dolaylı olarak 1,25-D₃'ten etkilenmektedir (71-74). 1,25-D₃ inhibitörleri artırır ve siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksleri aktivatörlerini azaltır, ek olarak siklin bağımlı kinaz inhibitörleri Cip/Kip proteinleri p21 ve p27 seviyelerinin arttırılmasını sağlar (72). Bu proteinlerin, G1/S fazında hücre döngüsünü ve DNA sentezini engellediği ve böylece hücre büyümesini engellediği bilinmektedir. Lösemi, melanom, akciğer, meme ve prostat kanser hücreleri de dahil olmak üzere birçok tümör hücresinin 1,25-D₃'ün antiproliferasyon ve diferansiyasyon aktivitesine tepki verdiğini göstermiştir (72-77).

Nagpal ve ark. (78) 1,25-D₃'ün transkripsiyonel aktivitesi ile doğrudan veya dolaylı olarak en az 200 geni düzenleme yeteneğine sahip olduğunu yayınladılar. Proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz ve anjiogenezi kontrol eden genler bu genlerdendir (78, 79).

1,25-D₃ hücre döngüsü inhibitörlerinin ekspresyonunu artırır. Siklin ve siklin bağımlı kinaz kompleks aktivatörlerini azaltır. Ek olarak DNA sentezi ve hücre büyümesini önleyerek G1/S fazında hücre döngüsünü tutmasıyla bilinen siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini Cip/Kip proteinleri (p21, p27) artırır. Hücre adezyon moleküllerinden E kadherin ekspresyonunu artırırken β katenin ekspresyonunu inhibe eder (80, 81).

İstirahat halindeki T lenfositler saptanamayacak düzeyde VDR sentezler. Fakat antijenik uyarı sonrasında T lenfositler proliferasyon oldukça VDR sentezi artar (82-84).

Vitamin D'nin T lenfositler üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmalar kalsitriolün T lenfosit proliferasyonunu baskılayabileceğine odaklanmıştır (82-84). Daha sonraki çalışmalarda Lemire ve ark. (85) kalsitriolün T helper 1 (TH₁) i inhibe edebileceğini bildirmişlerdir. Kalsitriol ile tedavi edilen T hücrelerin sitokin profillerinin humoral immüniteyle ilişkili olan CD₄⁺ T lenfositlerin alt grubu olan TH₂ lenfositlerle tutarlı olduğunu gösterildi (86, 87). Sonuç olarak vitamin D'nin T lenfositleri TH₁ yolağından TH₂'ye doğru kaydırdığı gösterildi. Ancak vitamin D verilen fare lenfositlerinde bir TH₂ ürünü olan IL₄'ün inhibe edilmesi soru işaretleri doğurmuştur (87). Bununla birlikte vitamin D'nin T lenfositlerde in vivo etkisi daha karmaşıktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2000-2014 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi KBB Kliniğinde tiroidektomi uygulanan 60 hastanın verileri retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Bunlardan yaşları 20-60 arasında olan, patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu olarak raporlanan 30 hasta ile patoloji sonucu nodüler guatr olarak raporlanan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adli Tıp Birimi'nde yapılan 20-60 yaş arası, 30 ceset otopsisinden makroskopik lezyon saptanmayan ve patolojik incelemede normal tiroid dokusu olduğu teyid edilen dokulardan oluşturuldu. Otopsi yapılan hastaların yakınlarından bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalara ait demografik veriler kaydedildi.

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.03.2014 tarih ve 14 nolu sayı ile onay alınarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubu aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

- Grup 1 (Çalışma grubu, n=30) : Papiller tiroid karsinomlu doku
- Grup 2 (Çalışma grubu, n=30) : Multinodüler guatrli doku
- Grup 3 (Kontrol grubu, n=30) : Otopside elde edilen normal tiroid dokusu

Papiller tiroid karsinomu tanıli spesmenlerden oluşan birinci grupta klasik tip papiller tiroid karsinomu histopatolojik özelliklerini taşıyan hastalara ait spesmenler incelendi. Multinodüler guatr tanıli spesmenlerden oluşan ikinci grupta nodüler guatr histopatolojik özelliklerini taşıyan hastalara ait spesmenler incelendi.

Çalışma grubunda Toksik nodülü, otoimmün tiroid hastalığı, vitamin D ya da analoglarını kullanan, vitamin D ile ilgili metabolik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubunda mikroskopik değerlendirmesinde diffüz ve nodüler hiperplazi olanlar, fokal lenfositik infiltrasyon görülenler çalışma dışı bırakıldı.

2.1. İmmünohistokimyasal Boyama

Tiroidektomi piyesleri %10 formaldehit solüsyonunda fikse edildi ve patoloji kliniğinde numaralandırılarak örneklendi. Parafin blok haline getirilen dokulardan 4 mikronluk kesitler alındı ve dokular Hematoksilen&Eozin ile boyandı. Hematoksilen & Eozin kesitleri aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Parafin bloklardan hazırlanan 4 µm kalınlığındaki doku kesitlerine vitamin D reseptör proteine karşı geliştirilmiş primer monoklonal antikolar immünohistokimyasal olarak uygulandı. İlk olarak 10 dakika etüvde 60°C sıcaklıkta bekletilen lamalar daha sonra Anti-Vitamin D reseptör Antikoru (Abcam, Rat Monoclonal Vitamin D Reseptor Antibody, ab115495, dilüsyon 1:200; USA) boyaması için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı.

Kesitler VDR boyası ile immünohistokimyasal olarak boyandıktan sonra tüm spesmenlerin boyamaları semikantitatif olarak aynı uzman patolog tarafından değerlendirildi. Boyanma yoksa ya da %10'un altında boyanma olduğunda (0), hafif derecede boyanma varsa (+) (%10-30 hücre boyanması), orta derecede boyanma varsa (++) (%31-60 hücre boyanması), belirgin derecede boyanma varsa (+++) (>%60 hücre boyanması) puan şeklinde skorlanarak değerlendirildi. Boyanma yüzdesi % 10'u geçenleri pozitivite açısından değerlendirmeye alındı.

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan tüm preparatlar, hastaların patolojik sonuçları bilinmeden, Olympus BX51 (Japonya) ışık mikroskobu kullanılarak uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. Olgularda immünohistokimyasal olarak uygulanan VDR antikoru için, pozitif kontrol olarak, önceden denenmiş ve pozitif olduğu bulunmuş kolon tümörü kesitleri kullanıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm dokularda hücrelerin sitoplazmik boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi: Preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirildi. Hücrelerde VDR için intrasitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Normal tiroid dokusu, multinodüler guatr ve papiller tiroid karsinomlu dokuda;

VDR için boyanma yaygınlığı

- (-): %0-10 boyanma yok
- 1(+): %10-30'unda boyanma var
- 2(+): %31-60'sinde boyanma var
- 3(+): %60'dan fazlasında boyanma var

VDR için boyanma yoğunluğu

(-): boyanma yok

1(+): x400'lük büyütmede ancak seçilebilen, zayıf sitoplazmik boyanma var

2(+): x200'lük büyütmede seçilebilen belirgin sitoplazmik boyanma var

3(+): x200'den daha küçük büyütmelede dahi kolaylıkla seçilebilen şiddetli sitoplazmik boyanma var şeklinde değerlendirildi.

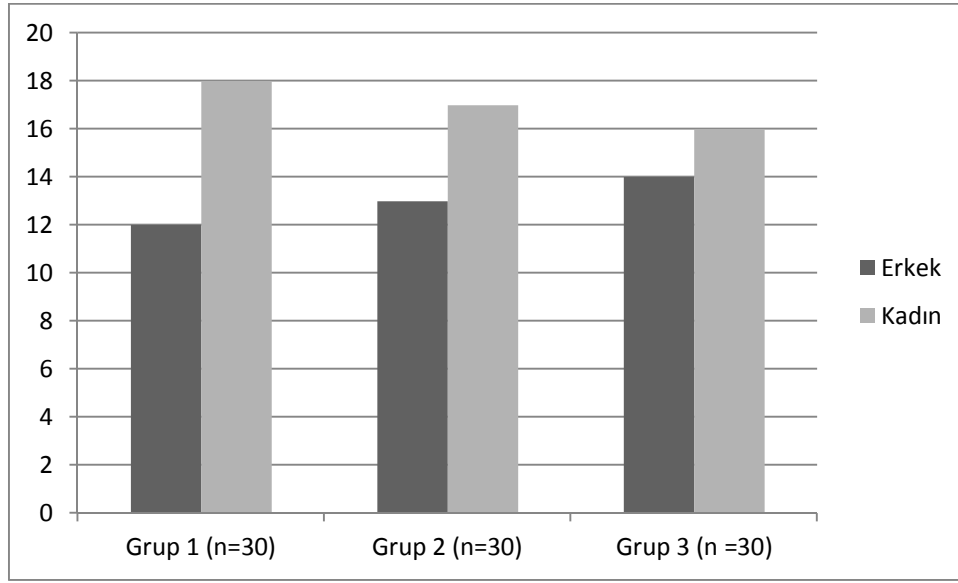
2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı.

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında yapılmıştır. İncelenen özellikler açısından grupların karşılaştırılmasında verilerin parametrik test varsayımlarını karşılayıp karşılamadığı kontrol edilmiştir. Veriler parametrik olmadığı için Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Alt gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılırken P değerinin $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

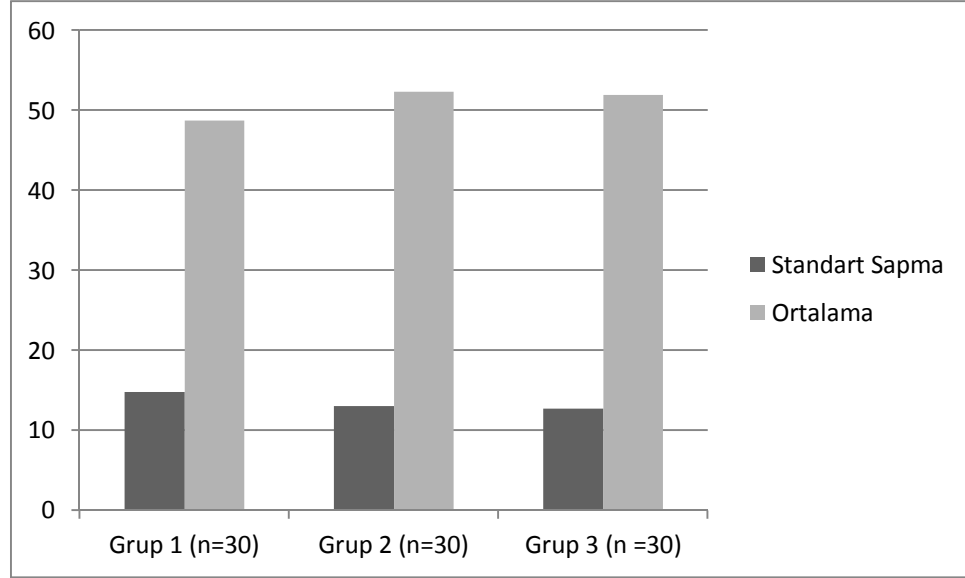
3. BULGULAR

Çalışma toplam 90 hastadan oluşan; tiroidektomi uygulanan patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu olarak raporlanan 18 kadın, 12 erkek hasta ile patoloji sonucu nodüler guatr olarak raporlanan 17 kadın, 13 erkek hasta ve 16 kadın - 14 erkek ceset otopsisinden makroskopik lezyon saptanmayan ve patolojik incelemede normal tiroid dokusu olduğu teyid edilen dokuda yapıldı. Toplam hastaların 39'u (%43,33) erkek, 51'i (%56,66) kadındı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

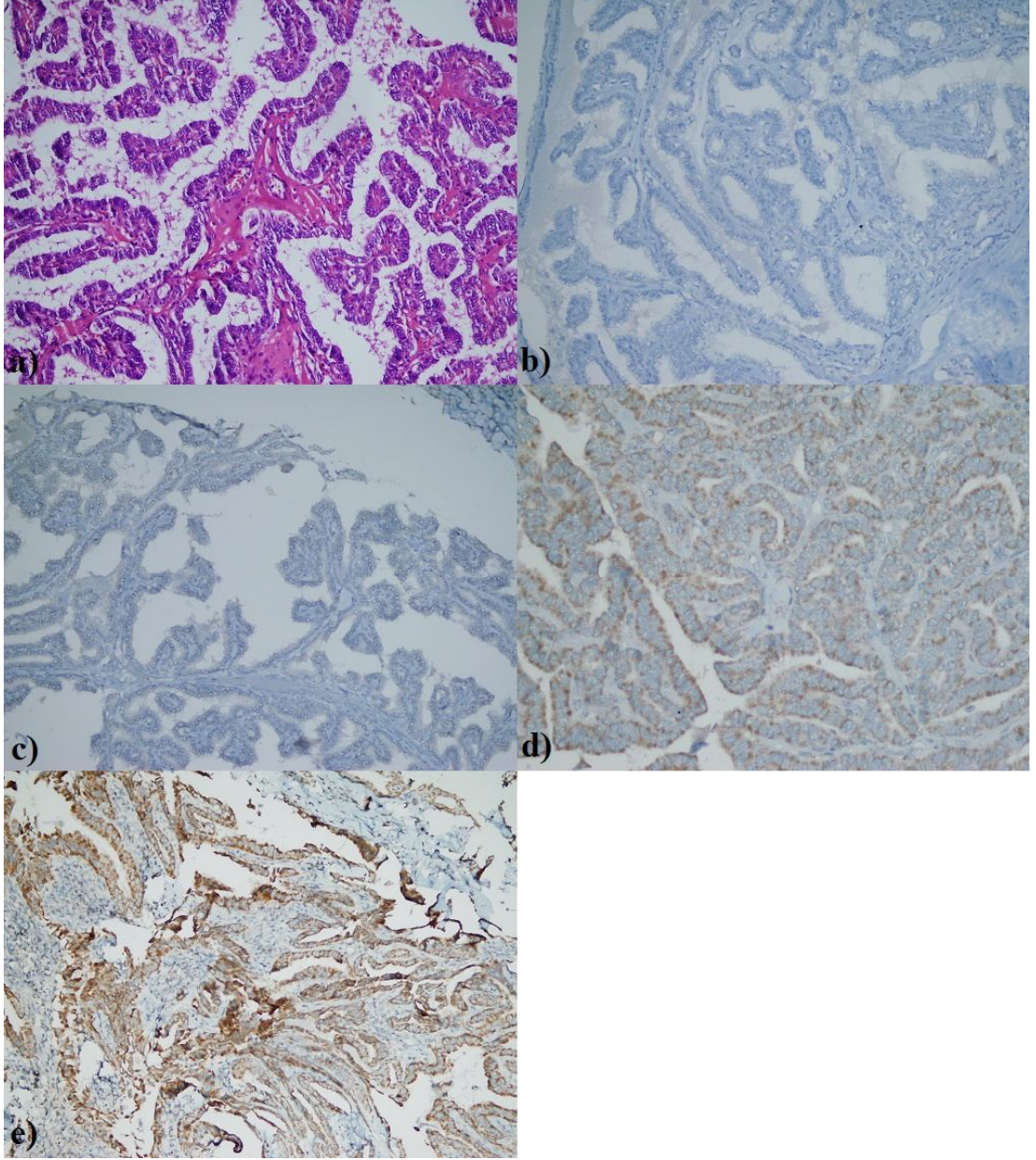
Çalışmaya alınan hastaların yaşları 20-60 yaş arasında değişmekteydi ve tüm hastaların yaş ortalaması 51.00 (± 13.47) idi. Gruplara göre yaş dağılımı grup 1, grup 2 ve grup 3 için sırası ile 48.73 (± 14.76), 52.33 (± 13.06), 51.93 (± 12.66) idi. Gruplara göre yaş dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$).



Şekil 4. Gruplara göre yaş dağılımı ve standart sapmalar

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan dokuların VDR tutulumu incelendi. Boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde papiller tiroid karsinomu grubunda 10 (%33,3) hasta (+++), 12 (%40,0) hasta (++), 7 (%23,3) hasta (+), 1 (%3,3) hasta (-) boyanma özelliği gösterdi. MNG'li 2 (%6,6) hasta (+++), 7 (%23,3) hasta (++), 19 (%63,3) hasta (+), 2 (%6,6) hasta (-) boyanma özelliği gösterdi. Kontrol grubunda 1 (%3,3) hasta (+++), 1 (%3,3) hasta (++), 20 (%66,6) hasta (+) ve 8 (%26,6) hasta (-) boyanma özelliği gösterdi.

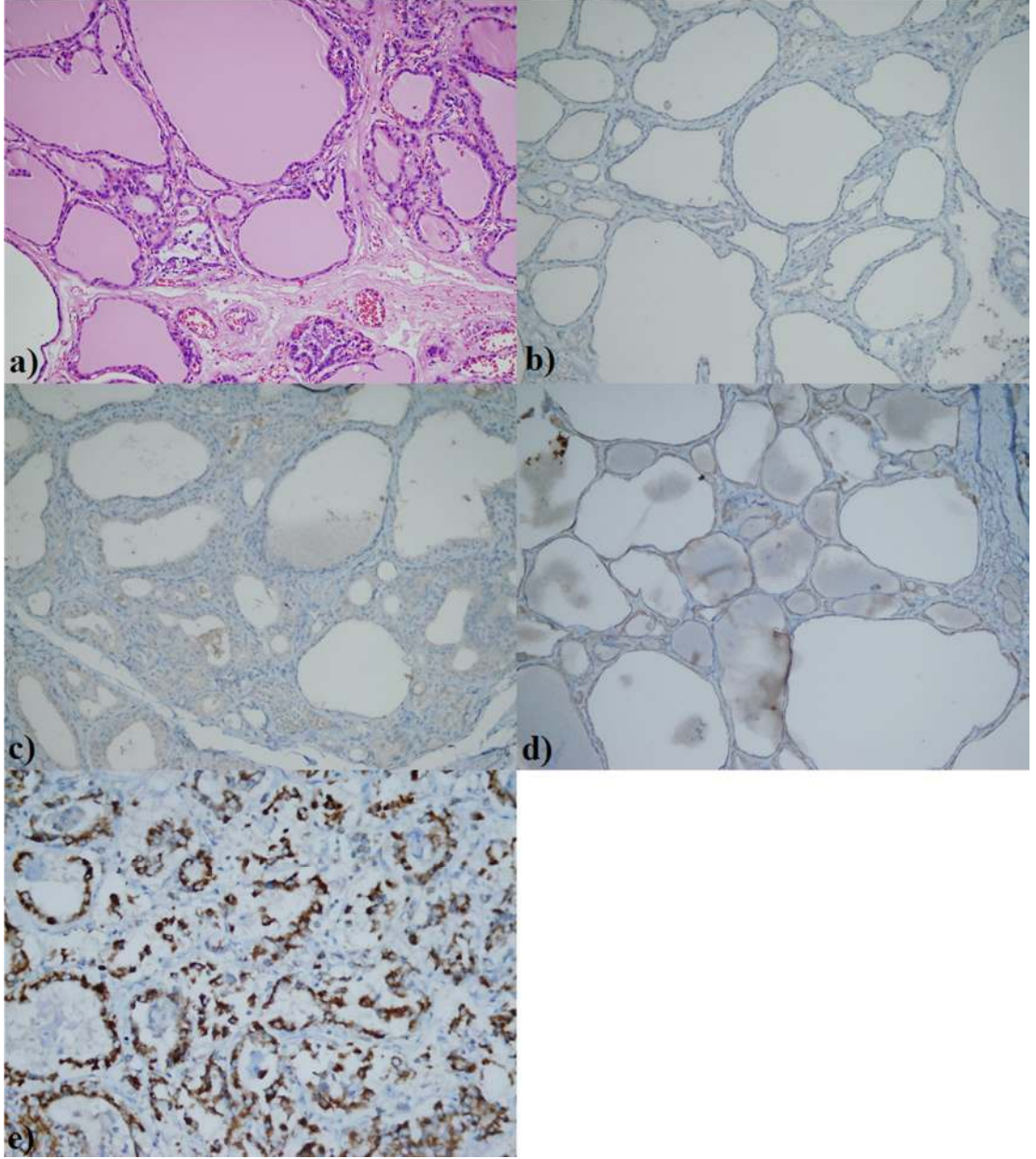
Grup 1 papiller tiroid karsinomlu dokulardaki boyanma yoğunluğu değerleri Şekil 5'te gösterilmiştir. Şekil 5a'da hemotoksilen eozin boyama, Şekil 5b'de negatif boyanma, Şekil 5c'de (+) boyanma, Şekil 5d'de (++) boyanma ve Şekil 5e'de (+++) boyanma özelliği gösterilmektedir.



Şekil 5. Papiller tiroid karsinom doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (**x40**).

a) Hemotoksilen eozin boyanma **b)** Negatif boyanma **c)** + boyanma **d)** ++ boyanma **e)** +++ boyanma

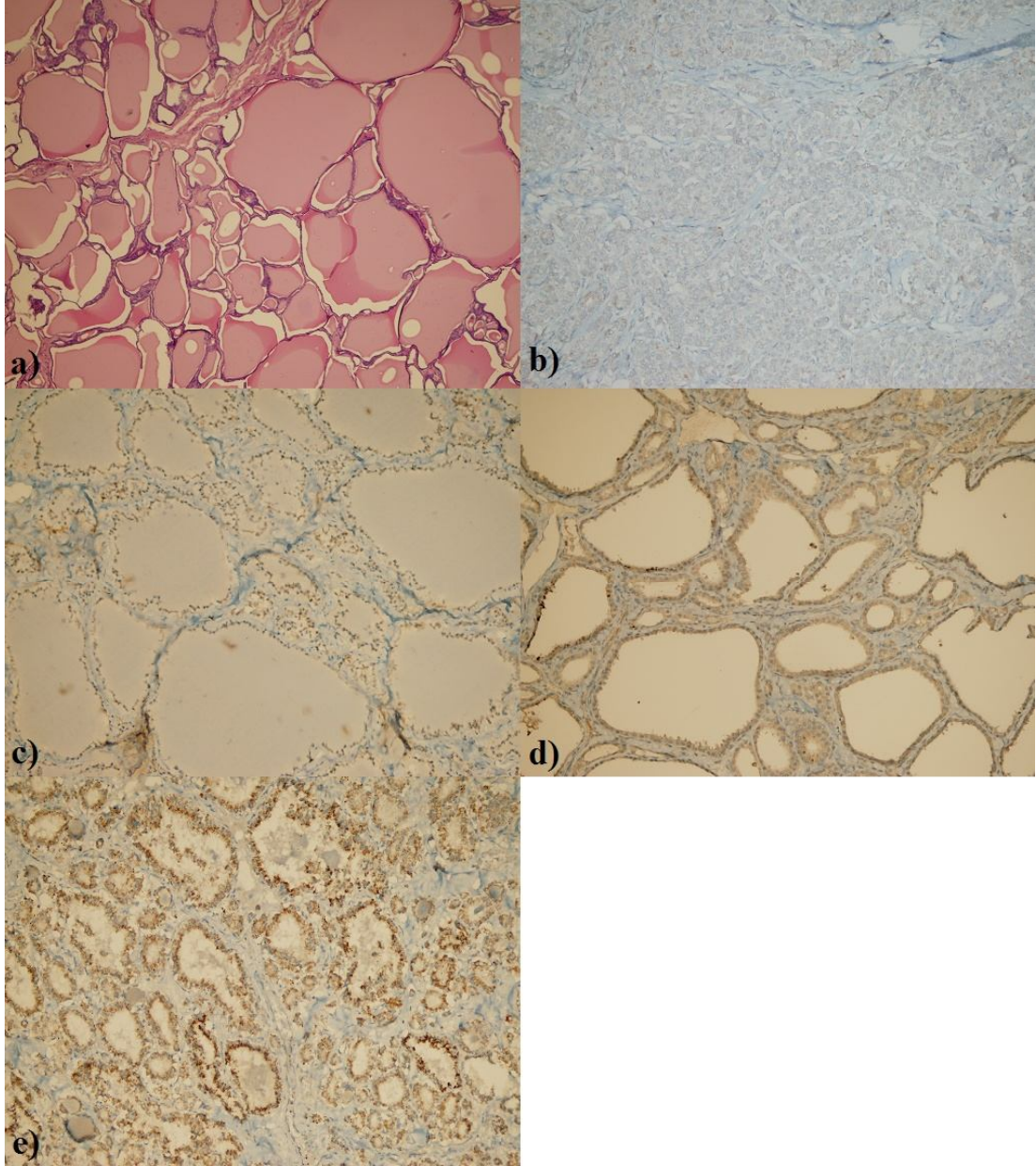
Grup 2 multinodüler guatrli dokulardaki boyanma yoğunluğu değeri Şekil 6'da gösterilmiştir. Şekil 6a'da hemotoksilen eozin boyama, Şekil 6b'de negatif boyanma, Şekil 6c'de (+) boyanma, Şekil 6d'de (++) boyanma ve Şekil 6e'de (+++) boyanma özelliği gösterilmektedir.



Şekil 6. Multinodüler guatr doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (x40).

a) Hemotoksilen eozin boyanma b) Negatif boyanma c) + boyanma d) ++ boyanma e) +++ boyanma

Grup 3 (kontrol grubu) normal tiroid dokusundaki boyanma yoğunluğu değerleri Şekil 7’de gösterilmiştir. Şekil 7a’da hemotoksilen eozin boyama, Şekil 7b’de negatif boyanma, Şekil 7c’de (+) boyanma, Şekil 7d’de (++) boyanma ve Şekil 7e’de (+++) boyanma özelliği gösterilmektedir.



Şekil 7. Normal bir tiroid doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (x40).

a) Hemotoksilen eozin boyanma **b)** Negatif boyanma **c)** + boyanma **d)** ++ boyanma **e)** +++ boyanma

Çalışmamızda ele alınan 30 papiller tiroid karsinomu (PTK), 30 multinodüler guatr (MNG) ve 30 normal tiroid dokusunun VDR boyanma özellikleri hem boyanma yaygınlığı hem de boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Papiller tiroid karsinomu grubunun boyanma değerleri multinodüler guatr grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.009$). Multinodüler guatr grubunun boyanma değerleri normal tiroid dokusu grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.005$). Papiller tiroid karsinomu grubunun boyanma değerleri normal tiroid dokusu grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.004$).

Çalışma ve kontrol grupları boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde en az boyanma yaygınlığı normal tiroid dokusunda saptanmıştır. İkinci sırada multinodüler guatr dokusu ve en çok boyanma yaygınlığı papiller tiroid karsinomu dokusunda saptanmıştır. Boyanma yaygınlığı değerlendirilirken kategorik değerlerden ziyade boyanma yüzdelerini nümerik olarak ele almak daha değerli olacağı kanısına varılmıştır. Boyanma yaygınlığı yüzdeleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların boyanma yaygınlığı yüzdeleri

Gruplar	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Önemlilik Testi
Grup 1	%60,67 $\pm$ 4,19	p= 0.003
Grup 2	%35,47 $\pm$ 5,15	
Grup 3	%20,31 $\pm$ 5,25	

Yaş ve cinsiyet ile boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (88).

4. TARTIŞMA

Tiroid karsinomları malign endokrin tümörler içerisinde en sık görüleni olup tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,2'sini oluşturur (18, 19). ABD'de yıllık tiroid karsinom insidansı 4/100.000, yıllık ölüm oranı ise 4/1.000.000'tür (17, 19). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 122.000 yeni vaka görülürken, vaka sayısındaki bu artışa rağmen tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak mortalite oranında bir azalma dikkati çekmiştir (16, 89). Geniş kapsamlı araştırmalarda tiroid kanser insidansı, coğrafi farklılıklar göstermekte olup İzlanda, Avusturya ve Finlandiya gibi bazı Avrupa ülkeleri ile Amerika ve Kanada'da yüksektir. Ülkemizde kanser sıklığına yönelik değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda tiroid kanserinin, tüm kanserler arasında ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir (90-92).

Vitamin D'nin kemik döngüsündeki ve kalsiyum metabolizmasındaki klasik etkilerinin dışında, antiproliferatif ve diferansiye edici özellikleri tiroid kanseri gibi kanserlerde görülür (5). Vitamin D gibi regülatör proteinlerin varlığı, tümör oluşum mekanizmasındaki ve potansiyel antikanser tedavisindeki yeri araştırılmıştır (72). 1,25(OH)₂ vitamin D₃ (1,25-D₃), normal ve kanserli hücrelerin çoğalmasını, olgunlaşmasını inhibe eden en etkili hormonlardan biri olarak bilinmektedir (71-73).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda D vitamininin işlevini aktif olarak yerine getirmesi için reseptörü olan VDR ile etkileşime geçtiği ve transkripsiyon aracılığı ile kanser hücreleri üzerinde olumlu etkisini moleküler düzeyde gösterdiği belirtilmiştir (93, 94). Bu etkiyi tümör hücrelerinde apoptozu düzenleyerek, DNA onarımını arttırmak amacıyla immünomodülatör etki yaratarak ve hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi düzenleyerek gösterdiği tespit edilmiştir (93, 94).

Tiroid bezi ile ilgili hastalıklarda immünohistokimyasal yöntemle birçok parametre bakılmıştır. Tiroid bezinin benign nodüllerinde ve kanserlerinde IGF-I ve PTEN tutulumunun olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (95-97). Tiroid karsinomlarında galectin-3 ekspresyonu tespit edilirken, benign tümörlerde ve normal tiroid dokusunda saptanmamıştır (98). VDR ekspresyonu tiroid bezi hastalıklarında immünohistokimyasal yöntemle araştırılan parametrelerden biridir.

Normal tiroid dokusunda VDR varlığı daha önce tanımlanmıştır (99-101). Yapılan bir araştırmada, VDR ve CYP27B1 (1 α -hidroksilaz) protein ekspresyonunun

normal insan tiroid dokusu ve PTK'lı dokuda da olduğu gösterilmiştir (100). Clinckspoor ve ark. (101, 102) yapmış olduğu çalışmada normal tiroid dokusu ile diğer tiroid tümörü alt tiplerindeki (foliküler adenom, diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu) VDR, CYP24A1 ve CYP27B1 (1 α -hidroksilaz) proteinlerinin ekspresyonunu papillerini karşılaştırmıştır. 1,25(OH)₂D₃'ün bulunmasının benign ve iyi diferansiye tiroid tümörleri arasındaki sinyalizasyonda kilit rol aldığı ve antitümör etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak normal tiroid dokusunda VDR reseptörünün varlığı saptanmış ve bu çalışmayı genişleterek normal tiroid dokusu, PTK ve multinodüler guatrda VDR ekspresyonu araştırılmıştır.

Otopsi serilerinde PTK insidansı %1-36 olarak bildirilmiştir (3). Fink ve ark. (103) yaptıkları çalışmada, başka bir hastalık nedeniyle ölen hastaların yapılan otopsilerinde %24'den fazla oranda, papiller tiroid karsinomu ile ilgili mikroskopik odakların bulunduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda kontrol grubunu otopsi sonucu makroskopik ve patolojik incelemede lezyon saptanmayan normal tiroid dokularından oluşturduk. Kontrol grubunda nodül veya papiller karsinom içeren doku yoktu.

Kanserin progresyonundaki en önemli aşama metastazın varlığıdır. Çünkü PTK sadece yaygın tiroid kanserini temsil etmez, aynı zamanda lokal olarak lenf nodlarına yayılır. Clinckspoor ve ark. (101, 102) tanı konma sırasında lenf nodu metastazı olan veya olmayan PTK'da VDR, CYP24A1 ve CYP27B1 ekspresyonunun ayıricılığını araştırmışlardır. Öncelikle, PTK N1'de VDR ekspresyonu azalma göstermiştir ve bu durum Khadz Kou ve ark.'nın (100) bulguları ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. Khadz Kou ve ark. (100) birincil PTK ile karşılaştırıldığında, lenf nodu metastazından alınan tümör dokusunda VDR protein ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir. Tüm bu veriler, metastaza eğilimli primer tümörlerde 1,25(OH)₂D₃ duyarlılığının azaldığını göstermektedir. Öte yandan, lenf nodu metastazlı birincil PTK lezyonlarında, azalmış CYP24A1 ve artmış CYP27B1 protein ekspresyonu, yükseltilmiş lokal 1,25(OH)₂D₃ seviyesi sonucu ortaya çıkan lokal antitümör cevabı olarak değerlendirilebilir. Ancak metastatik dokuda bu cevap yetersiz kalmaktadır.

Tiroid tümör progresyonu hücre siklusu düzenleyicileri (siklin D1, retinoblastom proteini, p21) ve adezyon molekülleri (fibroblast büyüme faktörü [FGF] ve reseptörleri) hatalarından etkilenir (104). Ayrıca bu moleküllerin, 1,25(OH)₂D₃'ün hedefi olduğu iyi bilinmektedir. Özellikle tiroid kanserinde, 1,25(OH)₂D₃'ün, hücre döngüsünün G₀-G₁ fazındaki hücrelerin yüzdesinde artış ve Ki67 ekspresyonu azalması sonucu oluşan, E2F1'in ekspresyonunun azalması ve p27 birikimi ile hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir (105-107). Tüm bu gözlemler, lokal 1,25(OH)₂D₃ sinyalini düzenleyen genler ile proliferasyon ile ilgili genler (artan lokal 1,25(OH)₂D₃ potansiyelinin durdurulması veya dokuya özel tümör ilerleyişini geciktirici genler) arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Artan CYP24A1 ekspresyonunun, 1,25(OH)₂D₃'ün önemli bir hedefi olduğuna ve yoğun 1,25(OH)₂D₃-VDR sinyalleşmesine işaret etmektedir (108). Bununla birlikte, yüksek CYP24A1 ekspresyonu daha hızlı 1,25(OH)₂D₃ yıkımı ile sonuçlanır (109). Son yıllarda, 1,25(OH)₂D₃ analoglarının geniş bir dizisi CYP24A1 nonhiperkalsemik analogları da dahil olmak üzere; tiroid kanserinin tedavisinde, 1,25(OH)₂D₃ potansiyel bir çoğalma karşıtı madde olarak çalışmalar dizayn edilmiştir (100-102). Ayrıca, 1,25(OH)₂D₃'ün değiştirilmiş profilleri ile sinyal genlerin ve hücre döngüsü genleri arasındaki korelasyon, erken tiroid karsinomu ilerlemesini durdurmak için 1,25(OH)₂D₃'ün potansiyelini güçlendirmektedir.

Khadzkou ve ark. (100) kendi çalışmalarında normal tiroid dokusunda immünohistokimyasal olarak VDR tutulumu olmadığını ancak kantitatif RT-PCR ile sentezin görüldüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda normal tiroid dokusunda immünohistokimyasal olarak VDR tutulumu saptanmıştır. Bu durum vitamin D'nin normal tiroid dokusu metabolizmasında aktif yer aldığının göstergesi olduğu kabul edilebilir. Khadzkou ve ark. (100) yaptığı aynı çalışmada immünohistokimyasal olarak papiller tiroid karsinomunda VDR'yi araştırdıklarında 44 hastadan 43'ünde boyanma izlemişlerdir. Bizim çalışmamızdaki boyanma oranları bu çalışmayla paraleldi. Papiller tiroid karsinomu grubunda boyanma yoğunluğu değerlendirildiğinde 10 (%33,3) hasta (+++), 12 (%40,0) hasta (++), 7 (%23,3) hasta (+), 1 (%3,3) hasta (-) boyanma özelliği gösterdi. Khadzkou'nun çalışmasında daha baskın stoplazmik boyanmanın yanında %20 hücrede nükleer boyanma izlenirken bizim çalışmamızda sadece stoplazmik boyanma izlendi.

Literatürde multinodüler guatrda VDR ekspresyonu ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızın multinodüler guatr dokusunda VDR ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirildiği ilk çalışma olduğu düşüncesindeyiz. Yaptığımız çalışmada papiller tiroid karsinomu ile multinodüler guatrın VDR boyanma özellikleri arasında boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı açısından anlamlı bir fark olduğu görüldü. Multinodüler guatrlı dokuda papiller tiroid karsinomlu dokuya nazaran daha düşük yoğunluk ve yaygınlıkta VDR tutulumu izlenirken normal tiroid dokusundan daha yüksek düzeyde tutulum izlendi ($p<0.05$). Bu bağlamda tiroid bezi benign ve malign tümörlerinde VDR dağılımının tümör patogenezinde irdelenmesi gerekliliğini ortaya çıkartmaktadır.

Stepien ve ark.'nın (110) yaptığı çalışmada vitamin D₃ serum konsantrasyonları normal tiroid dokusu olan ve MNG olanlara göre PTK, foliküler tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu olan vakalarda daha düşük bulunmuştur. Ayrıca kanda düşük seviyedeki D₃ düzeylerine sahip tümörlü hastalarda tümörün ileri evre olma ihtimali daha yüksektir (110). Vitamin D₃'ün serum konsantrasyonunu mevsim, albinizm, güneş kuruyucu krem kullanımı, yaşlanma, obezite ve gebelik gibi birçok faktör etkilediği için güvenilir sonuçlar elde edilememektedir (111-113). Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için vakaların opere edildiği mevsim, obezite gibi faktörler ile birlikte serum D₃ düzeylerinin efektif olarak elde edilememesi, bu çalışmanın dezavantajı olarak değerlendirilebilir. Bundan sonraki çalışmalarda objektif kriterlerden oluşan immünohistokimyasal değerlendirmenin yanında serum D₃ düzeylerinin değerlendirilmesi yol gösterici olabilir.

Kalsitriol, kanser dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın tedavisinde çekici bir tedavi edici ajan olma özelliğindedir. Van Ginkel ve ark. (114) nöroblastom hücre kültürü serilerinde, 1 α (OH)D₂'nin belirgin antiproliferatif etkisinin olduğunu, potansiyel bir tedavi aracı olabileceğini öngörmüşlerdir. Hayvan deneyleri üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, 1,25(OH)₂D₃'ün akciğer kanseri metastazını önlediği gösterilmiştir (115).

Lamberg-Allardt ve ark. (116) normal tiroid folliküler hücresi kültürü ve PTK hücre kültüründe VDR ekspresyonunu tespit etmişlerdir. Vitamin D'nin tiroid hücrelerine etkileri ile ilgili çalışmalarda, vitamin D analogu olan 22-oksakalsitriolün

PTK hücre kültürlerinde proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (117, 118). Verstuyf ve ark. (119) tarafından yapılan çalışmada 22-oksakalsitriolün diğer dokular üzerindeki etkilerine benzer olarak PTK'da diferansiyasyonu artırdığı gösterilmiştir.

Papiller tiroid karsinomlu hastalar için tedavi açısından, hem büyümeyi hem de invazyonu durdurması açısından 2 yıl boyunca D₃ vitamininin (alpharol) etkinliği hakkında sadece bir rapor sunulmuştur (106). Yapılan çalışmada lokal ileri papiller karsinomlu vakaya 2 yıl süreyle alpharol tedavisi uygulanmıştır. Bu tedaviyle tümör büyümesi durdurulmuş ve tiroglobulin seviyesi gerilemiştir. Alpharol tedavisi, cerrahi olarak eksize edilemeyecek boyutta büyük çaplı papiller tiroid karsinomlarının tedavisinde alternatif olarak yer alabilir.

Tiroid nodüllerinin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde en önemli metod rutin histopatolojik incelemedir. Ancak benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması, folliküler ve papiller yapının hem benign hem de malign lezyonlarda görülmesi, papiller karsinomun iyi tanımlanmış nükleer özelliklerden nükleer çentik gibi bazı özelliklerin benign lezyonlarda da görülmesi ve subjektif olması patologlar arasında ciddi değerlendirme farklarına ve aynı lezyonlar için farklı tanımlara yol açmaktadır. Bu yüzden çeşitli araştırmacılar tarafından daha farklı tanısal işaretleyicilerin etkinliği incelenmiştir (120-122). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz VDR tutulumu da bu konuda yol gösterici olabilir.

Meme tümörü olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada VDR araştırılmış, benign lezyonlarda yüksek bulunmuş (%93,5) ve invaziv tümörlerde ekspresyon azalmıştır (%56,2). Ayrıca meme kanserlerinde VDR yüksekliği ile östrojen reseptörü pozitifliğinin ilişkili olduğu belirtilmiştir. CYP27B1 ekspresyonu ise invaziv karsinomlarda (%44,6), benign lezyonlardan az miktarda (%55,8) düşük bulunmuştur. Bunun tersine CYP24A1 ekspresyonu benign lezyonlarla karşılaştırıldığında karsinomlarda yüksek olarak tespit edilmiştir (123).

Artan VDR ekspresyonu metastatik veya anjioinvaziv berrak hücreli renal hücreli karsinomda gözlenmiştir (124). Artan vitamin D metabolizması over, endometrium ve kolon gibi pek çok benign ve malign tümörde tarif edilmiştir. Ayrıca 1,25-D₃'ün bazı kanser tipinde antiproliferatif etkisinin olduğu bilinmektedir (109). Bununla birlikte meme ve böbrek tümörü gibi kanserli dokularda normal dokuya oranla VDR ekspresyonunda azalma saptanmıştır (125). VDR ekspresyonu belki de

dokuya spesifiktir ve benzer kanser tipindeki araştırma grupları arasında bile farklılık görülebilir. Protein instabilitesi, protein yarı ömrü, metodolojik farklılıklar, araştırma grupları arasında gen ve protein ekspresyonu arasında uyumsuzluklara neden olabilir (108).

Vitamin D gen polimorfizminin kanser gelişimi açısından öneminin anlaşılması sayesinde VDR ekspresyonu üzerinden etki eden hedef ilaçların yanında tedaviye yönelik gen çalışmalarını da gündeme getirmektedir. Aktif vitamin D tedavisinin sadece belirli vitamin D genotipine sahip kişilerde etkin olduğunun gösterilmesi sonucunda ise tedavi öncesi rutin hasta değerlendirme sürecine VDR ekspresyonu oranının veya genotip tayininin de girmesine yol açacaktır.

Literatür incelendiğinde gözlenen çelişkili sonuçlar farklı yöntemlerin kullanılması, immünohistokimyasal çalışmanın farklı dilüsyonlardaki antikörlerle gerçekleştirilmesi veya farklı tiplerde antikor kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar dikkat çekicidir. Bu sonuçlar gerek tiroid papiller tümör karsinogenezinin aydınlatılmasında, gerekse yeni tedavi yaklaşımlarının ortaya konmasında, ileri moleküler genetik çalışmalar ile desteklenmelidir. Aynı zamanda, bu bilgiler bizi yeni vitamin D analoglarının önleyici ya da tedavi edici etkilerinin keşfi ve sınırlı yan etkilerinin araştırılması açısından heyecan verici bir yola sevk etmektedir.

Sonuç olarak vitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizmasının kontrolünün yanı sıra, immun cevap oluşumu, metastaz, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok biyolojik süreçle ilişkisi gösterilmiştir (77, 124). Vitamin D'de etkisini çekirdek reseptör gen ailesinin bir üyesi olan VDR ile etkileşerek gösterir. VDR birçok farklı dokuda tanımlanmıştır. Biz bu çalışmamızda tiroid papiller karsinomunda, multinodüler guatrda ve normal tiroid dokusunda VDR'yi tespit ettik. Papiller tiroid karsinom dokusundaki VDR tutulum düzeyinin multinodüler guatr dokusuna ve cesetlerden alınan normal tiroid dokusuna göre daha yüksek olması papiller tiroid karsinomu patogenezinde VDR'nin önemli bir faktör olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

Vitamin D'nin tiroid bezi hastalıklarına etkileri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre proliferasyonu, apoptozis, inflamasyon ve çeşitli kanserlerde rol oynadığı bilirse de tiroid tümörlerindeki davranışları hakkında

bildiklerimiz buzdağının görünen kısmı kadardır. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda bu konuyla ilgili daha geniş hasta grupları ve farklı polimorfizmlerle ilgili çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacağını düşünüyoruz.

Vitamin D reseptörü ile tiroid neoplazilerinde oldukça sınırlı sayıda çalışma olduğundan dolayı bizim çalışmamız dahil olmak üzere bu tip çalışmaların konuya olan duyarlılığı başka araştırmacıların dikkatleri üzerine çekeceği bir pilot çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Delellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, IARC Press, Lyon, 2004: 49-133.
2. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. Nucl Med Commun 2004; 25: 547-552.
3. Rosai J. Thyroid Gland. Rosai and Ackerman's (eds). Surgical Pathology. (9th ed). China, Mosby Company, 2004; 515-568.
4. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 2003; 98: 31-40.
5. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102:156–162.
6. Maiorano E, Perlino E, Triggiani VV, Nacchiero M, Giove E, Ciampolillo A. Insulinlike growth factor-1 and insulin-like growth factor receptor in thyroid tissues of patients with Graves' disease. Int J Mol Med 1998; 2: 483-486.
7. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. Principles of Surgery. 7th Ed: Schwartz SI, New York: Mc Graw Hill, 1999: 1661-1713.
8. Moore KL. The Neck. Clinically Oriented Anatomy. 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins, 1992; 783-852.
9. İşgör A. Anatomi. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st Ed: İşgör A, İstanbul: Avrupa Tıp, 2000; 515-540.
10. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery.: Skandalakis JE (Ed). Greece, Paschalidis Medical Publications, 2004: 1-116.

11. Minuto F, Barreca A, Del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 621-626.
12. Hunt PS, Poole M, Reeve TS. A reappraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Br J Surg* 1968; 55: 63.
13. Allan FD. An accessory or superficial inferior thyroid artery in a full term infant. *Anat Rec* 1952; 112: 539.
14. <http://www.msdlatinamerica.com/ebooks/WernerandIngbarsTheThyroidAFundamentaIClinicalText/sid529867.html>. Erişim tarihi: 15.11.2014
15. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 8-14.
16. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004.
17. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer* 1995; 75: 338-352.
18. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Mosby, 2004: 532-542.
19. Miccoli P, Miccoli M, Antonelli A, Minuto MN. Clinicopathologic and molecular disease prognostication for papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 1261-1275.
20. Damjanov I, Linder J, Anderson's Pathology. 10th ed. St. Louis, Mosby, 1996: 1955-1963.
21. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology: Thyroid gland. 9th ed. St Louis: The CV Mosby Company, 2004: 515-594.
22. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 564-572.
23. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-453.

24. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985; 108: 55-60.
25. Hofstadter F. Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine- prophylaxis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 385: 263.
26. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie S. Thyroid cancer in an iodine rich area. A histopathological study 1977; 39: 215.
27. Hermann MA, Hay ID, Bartelt DH, 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.
28. Dos Santos Silva I, Sserdlos AJ. Differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 10.
29. Sadetzki S, Calderon-Margalit R, Modan B, Srivastava S, Tuttle RM. Ret/PTC activation in benign and malignant thyroid tumors arising in a population exposed to low-dose external-beam irradiation in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 89: 2281-2289.
30. Furmanchuk AW, Roussak N, Ruchti C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. *Histopathology* 1993; 23: 319-325.
31. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid Neoplasia. DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology* (5th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 2147-2180.
32. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Thyroid neoplasia. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (11th ed). Philadelphia, W. B. Saunders, 2008; 420-442.
33. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Pennsylvania Elsevier Saunders, 2005: 1178-1180.
34. Di Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's associated papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2001; 32: 24-30.

35. Mazzaferri EL. Radioiodine and other treatment and outcomes. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the Thyroid* (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2000:904-929.
36. 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.
37. Schneider AB, Ron D, Pathogenesis. Braverman, LE, Utiger RD (eds). *Serner and Ingbars the thyroid; a fundamental and clinical text* 7th ed. Philadelphia: Lipopincott-Raven, 1996; 902.
38. Maitra A. Abbas AK. Tiroid Glandı. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Hastalığın Patolojik Temeli*. 7. Baskı, Güneş Kitabevi, 2009: 1164-1183.
39. Gandolfi PP, Frisina A, Rafa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75: 114-117.
40. Rossi S, Fugazzola L, Pasquale LD, Braidotti P, Cirello V, Beck-Peccoz P, et al. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 281-289.
41. Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg* 2005; 140: 940-945.
42. Karakaya EA. Benign ve Malign Tiroid Lezyonlarında Siklin D1, p27, Rb ve Ki-67'nin İmmünohistokimyasal Ekspresyonları (Uzmanlık Tezi), Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, 2008.
43. Pearce EN, Braverman LE (Ed). Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3710-3712.
44. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353: 637-639.
45. Orlo HC. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med*, 1996; 165:131-138.

46. Liska J, Altanerova V, Galbavy S, Stvrtina S, Brtko J. Thyroid tumors: Histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocrine Regulation* 2005; 39: 73-83.
47. Öksüz H. Tiroidin papiller karsinomlarında Galektin-3 ve sitokeratin-19 ekspresyonlarının tümör progresyonu ile ilişkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
48. Güler E. Çocukluk çağı tiroid kanserleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 2010.
49. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245– 262.
50. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002; 3: 269-279.
51. Onan DT, Melikoğlu B, Nuran Allı N. Cowden Sendromlu Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009; 19: 165-169.
52. Sadler GP, Clark OH, Farley DR. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI (Ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Co 1999: 1661-713.
53. Hanks JB. Thyroid. Sabiston DC (ed). *Textbook of Surgery*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2001: 603-628.
54. İşgör A. Multinodüler guatr. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 233-238.
55. Day AT, Chu A, Hoang HG. Multinodular Goiter. *Otolaryng Cli N Am* 2003; 36: 35-54.
56. Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. The thyroid. Brawerman LE, Utiger RD (eds). 7th Ed.; New York: Lippincott-Raven. 1996: 890-908.
57. Kaynaroglu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. Sayek İ. (ed): *Temel Cerrahi* 2, İstanbul: Güneş Kitabevi, 1996; 15: 1523.
58. Molitch ME, Beck JR, Deisman M. The cold thyroid nodule: analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984; 5:184.

59. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Çeviri Editoru: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004: 2060-2075.
60. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık, 2002.
61. İlçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları Cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi 2010: 2217- 2219.
62. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. Am J Prev Med 2007; 32: 210–216.
63. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 668–673.
64. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 708–711.
65. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst 2006; 98:451–459.
66. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 422–499.
67. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1586–1591.
68. Giovannucci E, Liu Y, Willett WC. Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 2467–2472.
69. Bibuld D. Health disparities and vitamin D. Humana Press Inc 2009; 7: 63–76.

70. Holick MF. Vitamin D and Sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1548-1554.
71. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
72. Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, Adorin L, Maehr H, Holick MF. Vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 2515–2524.
73. Krishnam AV, Peehl DM, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer: Recent results. *Cancer Res* 2003; 164: 205–221.
74. Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Antiproliferative effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology* 2002; 143: 2508–2514.
75. Swami S, Raghavachari M, Muller UR, Bao YP, Feldman D. Vitamin D growth inhibition of breast cancer cells: gene expression patterns expressed by cDNA microarray. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 49–62.
76. Cross HS, Kallay E, Lechner D, Gerdenitsch W, Aldercreutz H, Armbrrecht HJ. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: A new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate and mammary carcinoma. *J Nutr* 2004; 134: 1207–1212.
77. Zhao X, Feldman D. Regulation of vitamin D receptor abundance and responsiveness during differentiation of HT-29 human colon cancer cells. *Endocrinology* 1993; 132: 1808–1813.
78. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662–687.
79. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
80. Palmer HG, Larriba MJ, Garcia JM. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* 2004; 10: 917–919.
81. Bikle DD. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26–34.

82. Karmali R, Hewison M, Rayment N, Farrow SM, Brennan A, Katz DR, O'Riordan JL. 1,25(OH)2D3 regulates c-myc mRNA levels in tonsillar T lymphocytes. *Immunology* 1991; 74:589.
83. Nunn JD, Katz DR, Barker S, Fraher LJ, Hewison M, Hendy GN, O'Riordan JL. Regulation of human tonsillar T-cell proliferation by the active metabolite of vitamin D3. *Immunology* 1986; 59: 479.
84. Provvedini DM, Manolagas SC. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 774.
85. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704.
86. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(1) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974.
87. Overbergh L, Decallonne B, Waer M, Rutgeerts O, Valckx D, Casteels KM, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes* 2000; 49: 1301.
88. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. Eskişehir: Yenilenmiş 9. Baskı, Nisan Kitapevi, 2010.
89. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, Zucoloto S. The relationship between p63 and TP53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 336-340.
90. Karakök M, Aydın A, Erkılıç E, Kuyucu N. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'da Gaziantep Devlet ve SSK hastaneleri laboratuvarlarında tanı konulan kanserlerin epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Patoloji Bülteni* 2001; 18: 10-15.
91. Sümer H, Özdemir L, Koçoğlu G, Polat HH. Sivas ili kanser kayıt merkezi verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Neoplazi Dergisi* 1999; 7: 29-32.

92. Aydın Ö, Polat A, Düşmez D, Eğilmez R. Mersin ilinde kanser sıklığı ve dağılımı üzerine bir çalışma. *Türk Patoloji Dergisi* 2000; 16: 48-52.
93. Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J* 2012; 441: 61-76.
94. Mocellin S. Vitamin D and cancer: deciphering the truth. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1816: 172-178.
95. Belfiore A, Pandini G, Vel AV. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. *Biochimie* 1999; 81: 403–407.
96. Maiorano E, Ciampolil OA, Viale G, Maisonneuve P, Ambrosi A, Triggiani V, et al. Insulin-like growth factor 1 expression in thyroid tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8: 110-119.
97. Gimm O, Perren A, Weng LP, Marsh DJ, Yeh JJ, Ziebold U, et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors. *Am J Pathol* 2000; 156: 1693-700.
98. Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyodiagnostic marker of minimally invazive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endoc Metab* 2001; 86: 5152-5158.
99. Mangelsdorf TJ. Tissue-specific expression patterns of nuclear receptors. www.nursa.org/10.1621/datasets.02001, 2005. Erişim tarihi: 12. 12. 2014
100. Khadzkou K, Buchwald P, Westin G, Dralle H, Akerstrom G, Hellman P. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor expression in papillary thyroid carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 355–361.
101. Clinckspoor I, Hauben E, Verlinden L, Van den Bruel A, Vanwallegheem L, Vander Poorten V, et al. Altered expression of key players of vitamin D metabolism and signaling in malignant and benign thyroid tumors. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 502–511.
102. Clinckspoor I, Verlinden L, Overbergh L, Korch C, Bouillon R, Mathieu C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and a superagonistic analog in combination with paclitaxel or suberoylanilide hydroxamic acid have potent antiproliferative effects on anaplastic thyroid cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 124:1–9.

103. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasm. *Mod Pathol* 1996; 9: 816-820.
104. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 292–306.
105. Dackiw, AP, Ezzat S, Huang P, Liu W, Asa SL. Vitamin D3 administration induces nuclear p27 accumulation, restores differentiation, and reduces tumor burden in a mouse model of metastatic follicular thyroid cancer. *Endocrinology* 2004; 145: 5840–5846.
106. Morishita M, Ohtsuru A, Kumagai A, Namba H, Sato N, Hayashi T, Yamashita S. Vitamin D3 treatment for locally advanced thyroid cancer: a case report. *Endocr J* 2005; 52: 613-616.
107. Liu W, Asa SL, Ezzat S. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 targets PTEN-dependent fibronectin expression to restore thyroid cancer cell adhesiveness. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2349–2357.
108. Horvath HC, Lakatos P, Kosa JP, Bacsí K, Borka K, Bises G, et al. The candidate oncogene CYP24A1: a potential biomarker for colorectal tumorigenesis. *J Histochem Cytochem* 2010; 58: 277–285.
109. Segersten U, Holm PK, Björklund P, Hessman O, Nordgren H, Binderup L, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in breast cancer and use of non-1 α -hydroxylated vitamin D analogue. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 980–986.
110. Stepień T, Krupinski R, Sopinski J, Kuzdak K, Komorowski J, Lawnicka H, Stepień H. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D3 concentration peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch Med Res* 2010; 41: 190–194.
111. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172: 769- 770.
112. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17- 25.

113. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 1289.
114. Van Ginkel PR, Yang W, Marcet MM, Chow CC, Kulkarni AD, Darjatmoko S, et al. 1 α -Hydroxyvitamin D₂ inhibits growth of human neuroblastoma, *J Neurooncol* 2007; 85: 255–262.
115. Nakagawa K. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26: 429-440.
116. Lamberg-Allardt C, Valtonen E, Polojarvi M, Stewen P. Characterization of a 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ receptor in FRTL-5 cells. Evidence for an inhibitory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on thyrotropin-induced iodide uptake. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 81: 25–31.
117. Okano K, Usa T, Ohtsuru A, Tsukazaki T, Miyazaki Y, Yonekura A, et al. Effect of 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human thyroid cancer cell growth. *Endocr J* 1999; 46:243–252.
118. Suzuki S, Takenoshita S, Furukawa H, Tsuchiya A. Antineoplastic activity of 1,25(OH)₂D₃ and its analogue 22-oxacalcitriol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro. *Int J Mol Med* 1999; 4: 611–614.
119. Verstuyf A, Segaert S, Verlinden L, Bouillon R, Mathieu C. Recent developments in the use of vitamin D analogues. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 443–455.
120. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, Negro F, Massi G. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 40: 80-87.
121. Franc B. Observer variation of lesions of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1177- 1178.
122. Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR. Observer variation in encapsulated follicular lesions of the thyroids. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1508-1514.
123. Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, et al. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of

VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. BMC Cancer 2010; 10: 483.

- 124.** Liu W, Tretiakova M, Kong J, Turkyilmaz M, Li YC, Krausz T. Expression of vitamin D3 receptor in kidney tumors. Hum Pathol 2006; 37:1268–1278.
- 125.** Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 2566–2571.

6. ÖZGEÇMİŞ

Antalya’da 1987 yılında doğdum. İlk ve ortaöğrenimimi Söğüt Köyü İlkokulu ve Baklan Atatürk İlköğretim Okulu’nda tamamladım. Lise eğitimimi Baklan Limak Hüsamettin Tuyji Çok Programlı Lisesi’nde tamamladım. 2004 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenimime başlayıp 2010 yılında mezun oldum. Şanlıurfa’nın Siverek ilçesinde pratisyen hekim olarak 5 ay çalıştıktan sonra 2010 Eylül döneminde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nı kazandım ve ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.