

**TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD KANSER DOKULARINDA PHOENİXİN VE
DYNORPHİN EXPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem AVCI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nilgün YILDIRIM**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nilgün YILDIRIM_____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim süresince büyük katkıları olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Nevzat GÖZEL'e , bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezimin verilerinde emeği olan Prof. Dr. Süleyman AYDIN, Prof. Dr. A. Ferda DAĞLI ve Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Fazıl AKKOÇ hocalarımıza da teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal araştırma görevlilerine, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan varlıklarını her anımda hissettiğim annem ,babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım .

Dr. Özlem AVCI

ÖZET

Tiroid kanserleri insanoğlunun sıklıkla karşılaştığı temel halk sağlığı sorunlarından biridir. Hastalığın erken tanısı diğer hastalıklarda olduğu gibi hayat kurtarıcıdır. Tiroid kanserlerinin etyopatogenezinde birtakım peptit yapılı moleküller rol almaktadır.

Dynorphin (DYN) ve phoenixin (PNX) peptit yapılı moleküller olup bugüne kadar dynorphin ve phonenixin moleküllerinin tiroid kanserlerinde rolü olup olmadığı araştırılmamıştır. Biz de bu çalışmada papiller ,folliküler, medüller ,anaplastik tiroid kanser grupları ve hashimoto tiroiditi ile kontrol gruplarında dynorphin ve phoenixin ekspresyonlarının nasıl değiştiğini immunohistokimyasal ve ELISA yöntemiyle ortaya çıkarılmasını amaçladık.

Bu çalışmada hashimoto tiroiditi (n: 52), papiller tiroid karsinomu (n: 33), folliküler tiroid karsinomu (n: 20), medüller tiroid karsinomu (n: 11), anaplastik tiroid karsinomu (n: 8) hastalarından 124 örnek kullanıldı. Hastalardan alınan bu örneklerin cerrahi emniyet sınırları içindeki sağlıklı tiroid kısımları rastgele seçilerek kontrol grubu (n: 23) oluşturuldu. Toplam 141 tiroid örneğinde PNX ve DYN düzeyleri immunohistokimyasal olarak ve ELISA yöntemiyle ölçüldü. PNX ve DYN tiroid folikül epitel hücrelerinin sitoplazmasında immun pozitif olarak tespit edildi.

Anaplastik tiroid kanserinde , PNX-14 düzeyleri hem immunohistokimyasal hem de ELISA yöntemiyle düştüğü gözlenirken , DYN düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulundu.

Tiroid kanserlerinde gözlemlenen bu çarpıcı bulgu, özellikle de anaplastik tiroid kanserinin temel bir ayırıcı olarak katkı yapacağını göstermektedir. Diğer bir anlatımla anaplastik tiroid kanserini diğer gruplardan ayırmaktadır.

Gelecekte bu bulguların, anaplastik tiroid kanserinin erken tanısında fayda sağlayacağı umudunu vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Phoenixin , dynorphin ,tiroid malignite

ABSTRACT

Thyroid cancer is one of the main public health problems faced by humankind frequently. Early diagnosis is life-saving similar to other diseases. Several peptide molecules play a role in the etiopathogenesis of thyroid cancers.

Dynorphin (DYN) and phoenixin (PNX) are peptide-structured molecules. Until today it has not been investigated whether these two molecules have a role in thyroid cancer. This study aims to reveal how dynorphin and phoenixin expressions changed in between control group and papillary, follicular, medullary, anaplastic thyroid cancer groups and Hashimoto's thyroiditis by immunohistochemistry and ELISA method.

In this study, 124 samples were used which removed from patients with Hashimoto's thyroiditis (n: 52), papillary thyroid carcinoma (n: 33), follicular thyroid carcinoma (n: 20), medullary thyroid carcinoma (n: 11), anaplastic thyroid carcinoma (n: 8). The healthy thyroid parts of these samples were selected and the control group (n: 23) was formed. PNX and DYN levels in a total of 141 thyroid samples were examined immunohistochemically and by ELISA method. PNX and DYN were immunopositive in the cytoplasm of thyroid follicle epithelial cells.

Statistically, there were a decrease in PNX-14 level and a significant increase in DYN level in anaplastic thyroid cancer.

It is clear that this remarkable finding observed in thyroid cancers may contribute as a fundamental differential factor, especially in anaplastic thyroid cancer. In other words, this finding distinguishes anaplastic thyroid cancer from other groups.

The result of our study have shown that these findings may be helpful in the early diagnosis of anaplastic thyroid cancer in the future.

Key words: Phoenixin , dynorphin ,thyroid malignancy

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi	2
1.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi	2
1.1.3. Tiroid Bezinin Anatomisi	3
1.1.4. Tiroid Bezinin Arterleri	4
1.1.5. Tiroid Bezinin Venleri	5
1.1.6. Tiroid Bezinin Lenfatikleri	5
1.1.7. Tiroid Bezinin İnervasyonu	5
1.1.8. Tiroid Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi	6
1.2. Tiroid Maligniteleri	8
1.2.1. Tiroid Tümörlerinin Epidemiyolojisi	8
1.2.2. Tiroid Tümörlerinin Etyolojisi	8
1.2.3. Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırması	9
1.2.3.1. Diferansiye Tiroid Kanseri	10
1.2.3.1.1. Papiller Tiroid Karsinomu	10
1.2.3.1.2. Folliküler Tiroid Karsinomu	14
1.2.3.1.3. Hurtle Hücreli Karsinom	15
1.2.3.2. Medüller Tiroid Karsinomu	15
1.2.3.3. Anaplastik Tiroid Karsinomu	17
1.2.4. Hashimoto Tiroiditi	18
1.3. Tiroid Tümörlerinin Evrelemesi	18
1.3.1. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Evreleme	18

1.3.2. Anaplastik Tiroid Karsinomu Evreleme	20
1.3.3. Medüller Tiroid Karsinomu Evreleme	21
1.4. Tiroid Karsinomlarında Tedavi	22
1.4.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi	22
1.4.3. Hürthle Hücreli Tiroid Karsinom Tedavisi	24
1.4.3. Medullar Tiroid Kanserinde Tedavi	24
1.4.4. Anaplastik Tiroid Kanserinde Tedavi	25
1.5. Phoenixin	25
1.6. Dynorphin	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM	28
2.1. Materyal	28
2.2. Metod	28
2.2.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	28
2.2.1. Biyokimyasal Değerlendirme	29
2.2.3. İstatistiksel Analiz	29
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tiroid malignitelerinde etkisi olduğu belirlenen onkogenler	9
Tablo 2.	2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü “Tiroid Tümörleri” sınıflaması	9
Tablo 3.	Ailesel PTK Özellikleri	11
Tablo 4.	Papiller tiroid karsinomunda AMES ve AGES skora sistemleri	14
Tablo 5.	MEN 2 Sendromları ve Bileşenlerinin Görülme Sıklığı	15
Tablo 6.	DTK’de TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010	19
Tablo 7.	DTK ‘da Evreleme	20
Tablo 8.	ATK TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017, Tüm Yaş Grupları	20
Tablo 9.	MTK için Evreleme ve Risk Sınıflaması AJCC/Tnm sınıflaması-2010	21
Tablo 10.	DTK’nin Risk Sınıflaması	23
Tablo 11.	Phoenixin -14 ve dynorphin değerinin gruplara göre karşılaştırılması	32
Tablo 12.	Phoenix-14 ve dynorphin boyanma şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması	34
Tablo 13.	Korelasyon analizi	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2. Tiroid bezinin anatomisi	4
Şekil 3. MAPK yolağının onkogenik aktivasyonu	12
Şekil 4. Phoenixin-14 değerinin gruplara göre karşılaştırılması	32
Şekil 5. Dynorphin değerinin gruplara göre karşılaştırılması	33
Şekil 4. Phoenixin -14 boyanma şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması	34
Şekil 7. Dynorphin boyanma şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması	35
Şekil 8. Dynorphin değeri ile phonexin-14 korelasyonu	36
Şekil 9. İmmunohistokimyasal Bulgular	38

KISALTMALAR LİSTESİ

ATA	: Amerikan Tiroid Birliği
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
DM	: Diabetes Mellitus
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanserleri
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
FTC	: Folliküler tiroid karsinomu
GH	: Büyüme faktörü
HCC	: Hurthle hücreli karsinom
HT	: Hashimoto
IP	: Fosfoinositol
KOR	: Kappa opioid reseptörü
KT	: Kalsitonin
SMIM20	: Küçük integral membran proteini 20
MAPK:	: Mitojenle aktive edilen protein kinaz
MEN	: Multiple endokrin neoplazm
MTK	: Medüller tiroid kanseri
NIS	: Na-I simporter
PNX	: Phoenixin
PNX-14	: Phoenixin-14 amid
RT	: Radyoterapi
RTK	: Reseptör tirozin kinaz
SLND	: Santral lenf nodu diseksiyonu
T3	: Tri-iyodotironin
T4	: Tiroksin
TG	: Tioglobulin
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin uyarıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon

TSHr : Tiroid uyarıcı hormon reseptörü
US : Ultrasonografi



1. GİRİŞ

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignite olup, tüm malign tümörlerin yaklaşık olarak %1'ini oluşturmaktadır (1). Her yaş grubunda görülebilmekte olup, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla oranda karşımıza çıkmaktadır (2). Özellikle son yıllarda ultrason gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ve erken tanı konulması ile insidansında artış görülmektedir (2, 3).

Tiroid kanseri etyolojisinde çevresel risk faktörleri (cinsiyet, yaş, radyasyon gibi) ve genetik faktörler gibi çok sayıda faktör rol alır (4). Yavaş progresyon gösteren tümörlerdir. Sağkalım oranları iyi olmasına rağmen en sık mortaliteye sebep olan endokrin kanserlerdir (1,5). Tiroid kanserleri papiller, folliküler, medüller ve anaplastik olarak morfolojik ve klinik özelliklerine göre 4 farklı kategoride toplanmıştır (6).

Phoenixin (PNX) üreme fonksiyonları ve beslenme davranışı ile ilişkili yeni keşfedilmiş bir nöropeptittir. PNX ayrıca dolaşımda ve periferik dokularda da tespit edilmiştir (7). PNX'in pankreasta eksprese edildiği ve aynı zamanda lipid metabolizmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. PNX'in insülin ekspresyonunu ve sekresyonunu uyardığını ve INS-1E hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir (8, 9).

Dynorphin ağrı, bağımlılık ve duygudurum regülasyonunda rol oynayan bir nöropeptiddir. Dynorphin strese maruz kalma sırasında beyinden salınır. Serbest bırakıldıktan sonra, beyin ve omurilik boyunca dağıtılan kappa opioid reseptörlerini aktive eder. Burada analjezi, disfori benzeri davranışlar, anksiyete benzeri tepkiler ve deney hayvanlarında yapılan artan bağımlılık davranışları gibi farklı stres tepkileri ile sonuçlanan hücresel tepkileri tetiklerler (10, 11). Mousa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akciğer kanser hücrelerinde dynorphin ekspresyonu gösterilmiştir (12).

Bildiğimiz kadarıyla tiroid kanser dokularında phoenixin ve dynorphin ekspresyonlarının nasıl değiştiği ile ilgili bilgi yoktur. Dolayısı ile biz bu çalışmada, tiroid kanser dokularında phoenixin ve dynorphin ekspresyonlarını tarayarak bu moleküllerin etyopatogeneizde rolünün olup olmadığını araştırmak, tiroid kanserlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilmek ve yeni tedavi seçenekleri

geliştirebilmek amacıyla literatüre katkıda bulunabilmek için bu çalışmayı dizayn ettik.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi

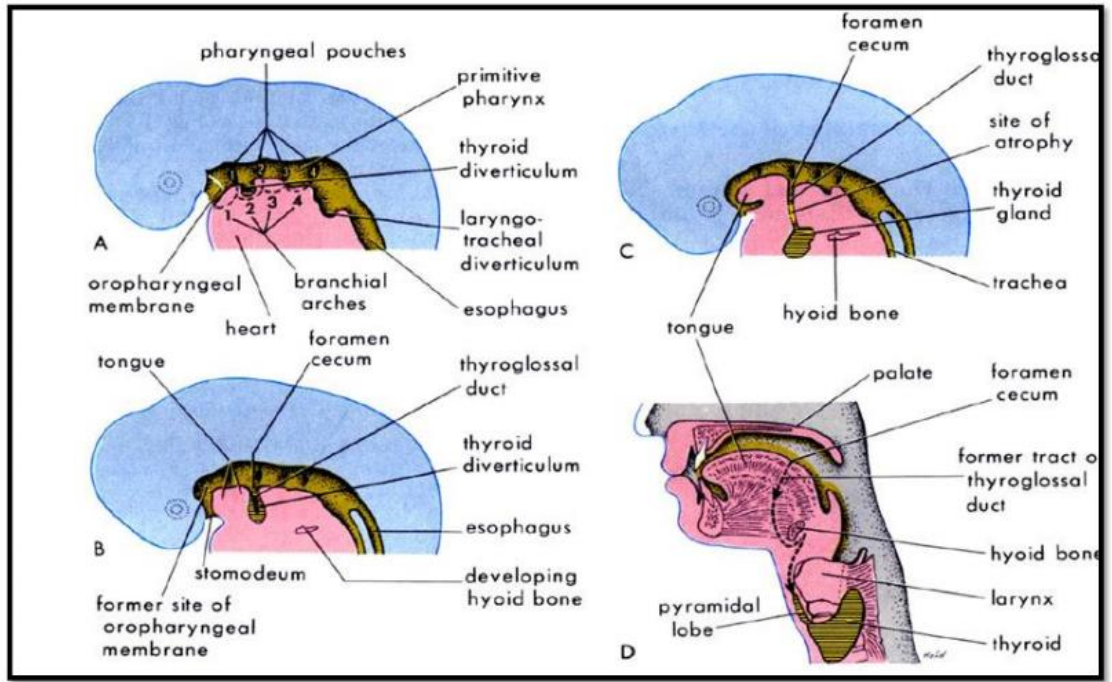
Tiroid terimi, Yunanca'da kalkan şekilli anlamına gelen “thyreoides” kelimesinden köken alır (M.Ö. 2700)(13). Tiroid bezi adı, yazılı kayıtlara ilk olarak Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde geçmiştir (1656) (14, 15). Egina'lı Paulus'a göre tarihte tiroid bezine ilk cerrahi girişim M.S. 500'lü yıllarda gerçekleşmiştir (16).

Tiroid kanser hücrelerini ilk olarak 1862 yılında Paris'te Gosselin ortaya koymuştur. Tıp literatüründe Theoder Kocher tarafından tiroid cerrahisi ile ilgili ilk büyük eser 1878 yılında yazılmıştır (16)

1.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. İntrauterin yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölümde, tiroid glandı bir divertikül şeklinde oluşmaya başlar ve ventrale doğru büyüme gösterir. Dil köküne açık olan bu divertikül ağzı foramen caecum olarak adlandırılır. Divertikülün distal lümeni buradaki hücrelerin hızlı proliferasyonu sonucu kapanır. Böylece hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyüme gösterip iki loblu tiroid dokusu haline gelir. Daha sonra boyun orta hattında bulunan hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların ön tarafından aşağıya doğru inmeye başlar (17).

Tiroid gelişimi için önemli olan dönem 7.hafta sonuna kadar olan süreçtir. Gelişim anomalileri sıklıkla bu haftaya kadar olan süreçte ortaya çıkmaktadır (18, 19).

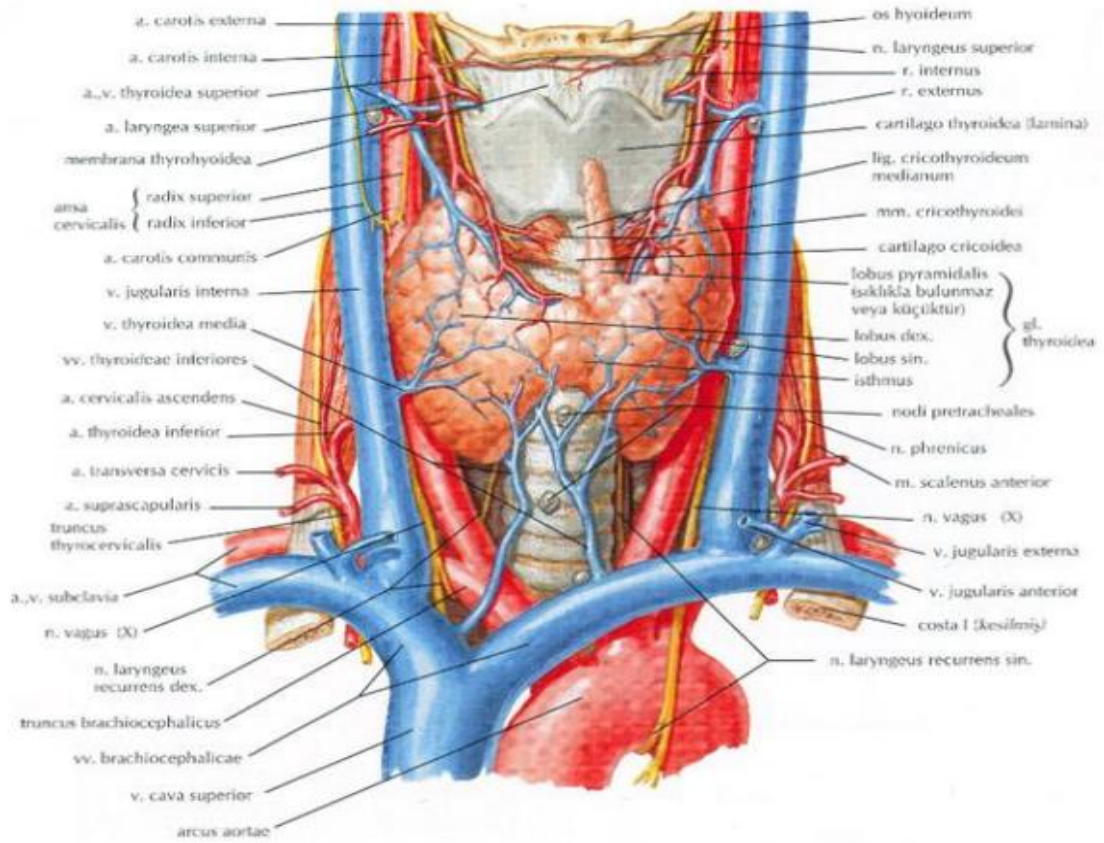


Şekil 1. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (19)

1.1.3. Tiroid Bezinin Anatomisi

Kahverengi-kırmızı renkte ve oldukça vasküler bir yapı olan tiroid bezi boynun alt kısmında anteriorda, 5. servikal vertebra ile birinci torasik vertebra arasında bulunur. Tiroid bezinin ortalama ağırlığı 15-20 gramdır. Bu bez 4 cm boyunda ,2 cm genişliğinde ,2-4 cm kalınlığında olup iki lobdan meydana gelir ve bu loblar krikoid kıkırdağın inferiorunda bulunan isthmusla orta hatta birbirine bağlanır. Ayrıca %50-80 sıklıkla bu yapılara ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (20).

Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir. Tiroid bezinin önünde infrahyoid kaslar (m. sternothyroideus ve m. sternohyoideus) yer alır (21). Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kas, posterior medialde özofagus ve trekea bulunmaktadır. Tiroid bezi posteriorda bulunan süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdaklara ve üst trekeal halkalara sıkıca yapışmaktadır. Bu sebeple Berry ligamanı rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olmaktadır (20, 22).



Şekil 2. Tiroid bezinin anatomisi (23)

1.1.4. Tiroid Bezinin Arterleri

Bez iki major arterden beslenir; süperior ve inferior tiroidal arter. Ek olarak İma arteri de (%10), tiroidin kan akımına katkı sağlayan bir diğer arterdir.

A. Tiroidea superior: Superior tiroidal arter, eksternal karotis arterin ilk dalı olup, tiroid kartilajının hemen üst kısmından çıkar. Krikotiroid ve krikofaringeus isimli kasların innervasyonundan sorumlu superior laringeal sinirin eksternal dalı ile paralel seyir gösterir. Aşağı doğru seyri esnasında, superior laringeal sinirin eksternal dalı ile komşuluk yapar(24).

B. Tiroidea inferior: İnförior tiroidal arter, subklavian arterin ilk dalı olan trunkus tiroservikalisten köken alır. İnförior tiroid arter, rekürren laringeal sinire yakın komşuluk yapmaktadır. Bu nedenle cerrahi sırasında rekürren laringeal siniri korumak önemlidir.

C. Tiroidea ima: İnsanların %1-12'sinde bulunup sıklıkla sağ tarafta ve trakeanın önündedir. Arcus aortadan, brakiosefalik trunkustan ya da sol ortak karotis arterden çıkar ve istmusu besler (20, 25).

1.1.5. Tiroid Bezinin Venleri

Tiroidin venöz drenajı sıklıkla üstte vena tiroidea superior, bez lateralinde vena medialis ve inferior inferior tiroid venler tarafından sağlanır. Superior tiroid ven, superior tiroid arterle birlikte seyrederek ve internal juguler vene dökülür. Vena medialis, internal juguler vene drene olur. Inferior tiroid ven ise boynun her iki tarafında da farklı yollar izler. Sağ inferior tiroid ven, innominat arterin (brakiosefalik trunkus) önünden geçerek sağ brakiosefalik vene ulaşır veya trakeanın önünden geçerek sol brakiosefalik vene dökülür. Solda ise drenaj sol brakiosefalik venedir (26).

1.1.6. Tiroid Bezinin Lenfatikleri

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır. Tiroidin lenfatikleri kapsülden geçer ve rekürren larengeal siniri takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise lenfatikler superior tiroid arteri takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid kanserlerinde rejyonel metastaz, internal juguler ven boyunca daha yüksek seyredip ve lateral lenf nodlarına da olabilmektedir. Bu durum tümörün pretrakeal ve paratrakeal nodları tutup normal lenf akımını tıkamaları ile açıklanabilir (26, 27)

1.1.7. Tiroid Bezinin İnervasyonu

Tiroidin innervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan gelir ve tiroid bezinin beslenmesini sağlayan vasküler yapılara eşlik ederek dokuya ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve larengeal dallar ile tiroide ulaşırlar (28, 29).

Tiroid bezi ile rekürren larengeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekürren sinir, larenksin intrinsek kaslarının innervasyonunda görevli olup eğer hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine sebep olur; aynı şekilde süperior larengeal sinirin eksternal dalı da krikotiroid kası innerve eder ve tiroid cerrahisinde önemli yere

sahiptir. Bu sinir cerrahi yaralanma açısından risk altındadır ve yaralanmasında fonasyonda bozulmalar meydana gelir (25, 30).

1.1.8.Tiroid Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi bağ dokusundan oluşan ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir. Bu fibröz kapsülün etrafında pretrakeal fasyanın bir parçası olan yalancı bir kapsül yer alır. Gerçek kapsül tiroid bezinin parankimine sıkıca bağlanmıştır ve parankimi lobüllere ayıran fibröz septumlar ile devamlılık göstermektedir. Her bir lobülde tiroid bezinin temel yapısını teşkil eden folliküller bulunmaktadır. Folliküller, içi kolloidle dolu bir lümenin etrafını saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli saran bazal membrandan meydana gelir. Bir tiroid follikülü temel olarak; normal follikül hücresi, bazal membranla ilişkili oksifilik (hürthle) ve lümenle ilişkisi olmayan parafoliküler C hücrelerinden oluşur (31).

Follikül hücresi (tirosit) TSH' ın etkisi altında olup, tiroksin (T4) ve triyodotironin (T3) yapım ve salınımından sorumludur. Aktif olan form T3 olup, dolaşımda bulunan T3'ün %80 'i başlıca karaciğer ve böbrek olmak üzere periferik dokularda T4'un T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır (31). Oksifilik hücre (Hurthle hücresi, onkosit) TSH reseptörü içerip, tiroglobülin sentezi yapar. Serotonin depolamaktadır. Parafoliküler hücre (C hücresi) tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nın kontrolünde değildir (32).

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoregülasyon mekanizmaları ile düzenlenmektedir. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlamada başlıca düzenleyici, tiroid uyarıcı hormondur (TSH). Hipotalamustan salgılanan tiotropin uyarıcı hormon (TRH), ön hipofizdeki tiotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını uyarır (33). TSH, glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH follikül hücre membranının bazal bölümünde bulunan reseptörlerine (TSHr) bağlanarak, siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve fosfoinositol (IP) üzerinden sinyal üretir. cAMP ve proteinkinaz yoluyla çekirdeğe gelerek tiroid peroksidaz (TPO) , tiroglobulin (TG), Na-I simporter (NIS) ve hücre mitozunu uyarır. TPO hem iyodun oksidasyonunu hem de TG yapısındaki tirozil rezidülerine iyodun bağlanmasını katalize eder.

TG, tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup tiroid hormonlarının sentezi ve depolanması için gerekli polipeptid zincirini sağlamaktır (34). NIS aracılığı ile tiroid folliküler hücrelerin bazolateral membranında iyot alımı olmaktadır (35).

Tiroid hormon sentezi, ön hipofizden salgılanan TSH tarafından bir negatif feed-back mekanizmasıyla kontrol edilir. TSH da hipotalamustan salgılanan TRH ile kontrol edilmektedir (36).

Sağlıklı bir insanda uykudan birkaç saat sonra serum TSH miktarı artmaya başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha karşı azalarak öğleye doğru minimum düzeye iner. Bu olay TSH salınımının sirkadiyen ritmi olarak adlandırılır (36).

Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu, her biri TSH' ın kontrolü altında olan beş basamakta gerçekleşir

1. İyotun (I-) aktif transportla bazal membranı geçerek tiroid folliküler hücrelere geçişi
2. İyotun oksidasyonu, tiroglobülin yapısında tirozil köklerine iyodinasyonu (organifikasyon)
3. Tiroglobülindeki iyodotirozin moleküllerinin birbirine bağlanması ve T3, T4 iyodotironinlerin oluşması (coupling)
4. Tiroglobülinin proteolizi, serbest iyodotironinlerin ve iyodotirozinlerin dolaşıma salınımı
5. Tiroid hücresinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve T4'ün T3'e 5' deiyodinasyonu

Tiroid hormonları;

1. Bazal metabolizma hızının düzenlenmesinde
1. Hedef dokuların katekolaminlere hassasiyetini artırıp, bazal ısı regulasyonunun düzenlenmesinde
2. Kalp hızı ve myokardial kontraktilitenin düzenlenmesinde
3. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde
4. Kadın fertilité fonksiyonlarının düzenlenmesinde
5. Gebelik döneminde, erken fetal beyin gelişiminin sağlanmasında
6. Renal su klirensini ve gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde

7. Mitokondri sayısı ve aktivitesini düzenlenmesinde
8. Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak iskelet ve kas sisteminin normal gelişiminin sağlanmasında görevlidir.

1.2. Tiroid Maligniteleri

1.2.1. Tiroid Tümörlerinin Epidemiyolojisi

Tiroid kanseri, endokrin sistemin en yaygın malignitesidir, papiller varyant tüm teşhis edilen vakaların %80-90'ını oluşturur (37). Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla oranda görülmektedir. Son 30 yılda dünya çapında görülme sıklığı, muhtemelen gelişmiş teşhis yöntemleri nedeniyle önemli ölçüde artmıştır.

Tiroid kanserlerinde klinik; rastlantısal saptanan asemptomatik hastalıktan, 6 ay surveyi olan anaplastik kansere kadar değişik seyir gösterebilmektedir (38, 39).

1.2.2. Tiroid Tümörlerinin Etyolojisi

Tüm kanserlerde olduğu gibi tiroid kanser oluşumu da multifaktöriyel ve poligenetik bir süreçtir ve etyopatogenezi araştırılırken tek bir faktörden ya da genden bahsetmek mümkün değildir.

Tiroid kanserinin gelişimde cinsiyet, aile öyküsü, yaş, ırk, ilaçlar (fenobarbital, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları) beslenme yetersizlikleri, radyasyon maruziyeti, alkolizm ve genetik gibi çok sayıda etken suçlanmaktadır (40). Tiroid kanserlerinin %10'unda radyasyon maruziyeti öyküsü mevcuttur (41). Radyasyonun indüklediği tiroid kanserlerinde RET/PTC gibi kromozomal yeniden düzenlemeler sık olarak izlenir ve daha agresif seyirli dirler (42). Radyasyon sonrasında ortaya çıkan tiroid kanserlerinin büyük kısmı papiller tiroid karsinomudur.

Birinci derece akrabalarda tiroid kanseri öyküsünün bulunması, tiroid kanseri gelişimi riskini arttırdığı bilinmektedir. Özellikle multiple endokrin neoplazm (MEN), famiyal adenomatöz polipozis (FAP) gibi bazı kalıtsal hastalıklarda tiroid malignitesi görülme sıklığı fazladır (40).

Tiroid kanser gelişiminde kadın cinsiyet riski arttırmaktadır. Erken yaşta menapoza girilmesi oral kontraseptif kullanımı ve ilk doğumun geç yaşta olması gibi nedenler kadınlarda tiroid kanseri riskini arttırmaktadır (41).

Yapılan araştırmalar tiroid kanserlerinde onkogenez için tek bir genetik değişimin yeterli olmadığını tümör supresör genler, proto-onkogenler ve yapısal genlerde bir dizi mutasyonun oluşması gerektiğini göstermiştir (43).

Tablo 1. Tiroid Malignitelerinde etkisi olduğu belirlenen onkogenler (41)

Malignite	Onkogenler
Papiller Tiroid Karsinomu	Ret /PTC, c-met, H-ras, BRAF, trk, myc, fos
Foliküler Tiroid Karsinomu	K-ras, myc, fos
Medüller Tiroid Karsinomu	Ret, Ret /MTC
Anaplastik Tiroid Karsinomu	p53

1.2.3 Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırması

Tiroid kanserlerinin bir kısmı tiroid doku epitelinden gelişirken, bir kısmı ise nonepitelyal kökenlidir. Folliküler, papiller ve anaplastik karsinomlar epitel kökenli kanserler olarak sayılırken; medüller kanser, sarkom, lenfoma ve metastazlar non-epitelyal kanser türlerindendir.

Tiroid kanserleri sınıflandırmasında; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) , Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan “Tiroid Tümörleri” sınıflandırmasının kullanılmasını önermektedir (44) .

Tablo 2. 2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) “Tiroid Tümörleri” sınıflaması (45)

Tiroid Karsinomları	Diğer Tiroid Tümörleri
Papiller karsinom (PTK)	Teratom
Foliküler karsinom (FTK)	Primer lenfoma ve plazmositom
Az differansiye karsinom İndifferansiye (anaplastik) karsinom (ATK)	Ektopik timoma
Medüller karsinom (MTK)	Anjiosarkom
Skumöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom	Düz kas tümörleri
Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörleri
Müsinöz karsinom	Paraganglioma
Medüller-foliküler mikst tümör	Soliter fibröz tümör
Timus benzeri diferansiyasyonu olan ięsi hücreli tümör	Foliküler dendritik hücreli tümör
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	Langerhans hücreli histiyositozis
Tiroid adenomu ve Benzer Tümörler	Sekonder Tiroid Tümörleri
Foliküler adenom	
Hiyalinize trabeküler adenom	

1.2.3.1. Diferansiye Tiroid Kanseri

Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK); tiroid folikül epitelinden köken alan kanserlerdir. Papiller, folliküler ve onkositik (hurthle) hücreli tiroid kanserleri olarak ana gruplarda incelenebilir. Bu grup, tüm tiroid kanselerinin %80-90'ını oluşturur (46). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülmekte olup, yaş ile birlikte insidansı artmaktadır (47).

1.2.3.1.1. Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomu, tiroid kanserleri içinde en sık görülen tip olup, %80-90 oranında saptanmaktadır. Türkiye'de kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür ve erkeklere göre kadında dört kat daha fazla görülmektedir (1, 5). Sıklıkla 20-40 yaş grubunda görülme eğilimindedir. Radyasyon en iyi bilinen risk faktörü olup, çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ile papiller tiroid kanseri arasında kesin bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir(48, 49). Prognozu iyi olup, yavaş seyirlidir (50). PTK'ler en sık lenfatik yayılım ile metastaz yapmaktadır. İlk olarak aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına metastaz görülür. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir.

PTK'lerin %95'i sporadik, %5'i ailesel olup, ailesel PTK'ler otozomal dominant (OD) geçiş gösteren ailesel sendromlar ile birlikte görülmektedir. Bu ailesel sendromlar; Ailesel Adenomatöz Polipozis, Carney Kompleksi ve Cowden Sendromu 'dur (51).

Ailesel PTK ların klinik seyri, sporadik PTK'lere göre daha agresif seyretmektedir (52).

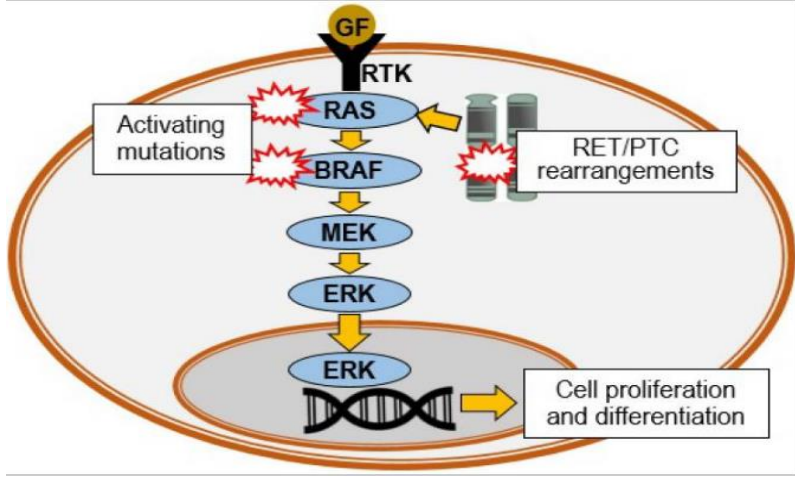
Tablo 3. Ailesel PTK Özellikleri (47, 53)

Ailesel Sendrom	Mutasyon	Eşlik Eden Hastalıklar	Geçiş Özelliği
Ailesel Papiller Karsinom	MET	Papiller renal karsinom	Otozomal dominant
Ailesel Polipozis Koli Sendromu	APC MUTHY	Duodenal ampulla karsinomu Hepatoblastoma Gastrik kanser Medullablastoma	Otozomal dominant
Gardner Sendromu	APC	Kolon adenomatozisi Dental anomaliler ve kutanöz, desmoid, adrenal vb neoplaziler Adrenal, gastrik,santral sinir sistemi, pankreatik,hepatik ve duodenal maligniteler	Otozomal dominant
Turcot Sendromu	Tip 1 –MSH2, MLH 1, PMS 2 TIP 2 –APC	Tip 1’de ailesel olmayan polipler, kolorektal kanser ve glioblastom Tip 2’de multiple ailesel polipler, kolorektal kanser ve medulloblastom	Tip1 Otozomal resesif Tip2 Otozomal dominant
Cowden Sendromu	PTEN	Meme, endometrium, kolon kanseri, renal kanser ve melanom gibi maligniteler ve makrosefali,mental retardasyon,lipom,akral keratoz,vasküler anomaliler gibi maligbn olmayan durumlar	Otozomal dominant

Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET protoonkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomun uzun kol proksimalinde yerleşmiş bir 21-ekson gendir (54, 55). Tirozin kinaz reseptör proteinini kodlar ve birçok büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasından sorumludur. RET gen yeniden düzenlenmesi RET/PTC gen yeniden düzenlenmesi olarak bilinir. Bu kanserlerde en yaygın ikinci genetik anormalliktir (54, 55). RET proto onkogendeki değişiklik MAP kinaz yolağını aktive eder (56, 57).

BRAF gen mutasyonu PTK’de en sık görülen genetik değişikliktir. BRAF mutasyonu servikal lenf nodu, ektranodal invazyon ve uzak metastaz ile ilişkilidir (58).

RAS mutasyonu ise papiller tiroid kanserlerinde seyrek görülmektedir (59).



Bu yol, büyüme faktörünün (GH), RAS, BRAF, MEK ve ERK fosforilasyon kaskadını aktive eden bir reseptör tirozin kinaza (RTK) bağlanmasıyla tetiklenir. MEK: MAPK kinaz; ERK: hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (60)

Şekil 3. MAPK yolağının onkojenik aktivasyonu

PTK'ler histolojik özelliklerine göre klasik tip ve varyant tip olarak sınıflandırılmaktadır. PTK'ların birçok varyantı olup, prognostik açıdan bazı tipleri önem taşımaktadır.

- **Foliküler varyant;** Papiller tiroid karsinomunun en sık görülen varyantıdır (%10 oranında). Kapsülsüzdür. Klasik papiller karsinomdan daha küçük olup bölgesel lenf nodu metastazı riski daha düşüktür. Prognoz klasik tipe benzer, iyidir. Psammom cisimlerinin varlığı ile FTK'den ayrımı yapılır. BRAF gen mutasyonu görülür (61).

-**Diffüz sklerozan tip:** Sıklıkla çocuk ve genç yaş grubunda görülmektedir. Çok sayıda psammom cisimcikleri, skleroz alanları, skuamöz metaplazi ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroidal yayılım ve akciğer metastazı sık olduğundan agresif bir alt tiptir (62).

-**Enkapsüle folliküler varyant:** İyi sınırlı fibröz bir kapsülü olup, % 10 sıklıkta görülür. RAS gen mutasyonu izlenir. Prognozu iyi olup rekürrens riski düşüktür.

- **Prizmatik hücreli (kolumnar hücreli) varyant:** %90 oranında uzak metastaz yapmakta olup, erkeklerde daha sık görülür. BRAF gen mutasyonu görülür (vakaların 1/3).

-Tall-cell varyant: Klasik papiller tipten çok daha agresif olup, rekürrens riski yüksektir. Daha invaziv seyreder. %80 BRAF gen mutasyonu görülür. Tanı anında lokal ve uzak metastaz yapmıştır.

-Hobnail hücreli varyant: Uzak metastaz ihtimali yüksek olup (özellikle akciğer), mortalitesi yüksektir.

-Papiller mikrokarsinom: Tümör çapı ≤ 1 cm olarak kabul edilmektedir. Prognozu daha iyi olup, rekürrens riski düşüktür. Erken teşhis ve radyolojik tekniklerin gelişmesi nedeniyle insidansı son yıllarda artmıştır (63).

-Solid varyant: PTK'nin tipik sitolojik özelliklerine sahiptir. Radyasyona maruz kalma öyküsü olan hastalarda daha sık görülür (64).

Trabeküler patern ve insular patern kötü diferansiyedir (46).

En sık kliniğe başvuru şekli boyunda yavaş büyüyen genellikle palpe edilen veya rastlantısal olarak saptanan ağrısız tiroid nodülü şeklinde olur. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomların varlığı genellikle ileri evre hastalığı düşündürülebilir.

Tanı, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile konulur. PTK lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. PTK'de hastaların tanı anında ortalama %20-50'sinde servikal lenf nodu metastazı saptanmaktadır; bu nedenle tüm hastalar metastatik servikal lenf nodlarını araştırmaya yönelik boyun ultrasonografisi (US) ile incelenmelidir. Hastaların %20'sinde uzak metastaz görülmektedir. PTK, %10-15 oranında en sık akciğerlere uzak metastaz yapar; bunu sırasıyla kemik, karaciğer ve beyin takip eder (65).

Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak ve çevre dokuya invazyon ve uzak metastazdır (66).

Papiller tiroit karsinomu için AMES (Yaş, Metastaz, Tümör yayılımı, Tümör boyutu), AGES (Yaş, Tümör evresi, Tümör yayılımı, Tümör boyutu) , MAGIS (Metastaz, Yaş, Total rezeksiyon, İnvazyon, Tümör boyutu),TNM (Tümör-Lenf nodu-Metastaz) gibi prognostik skorlama sistemleri mevcuttur (41).

Tablo 4. Papiller tiroid karsinomunda AMES ve AGES skorumları (41)

Kriter	AGES	Kriter	AMES
Yaş	Kadın >50 Erkek >40	Yaş	Kadın >50 Erkek >40
Metastaz	Kötü Diferansiye	Metastaz	Uzak Metastaz Olanlar
Yayılım	Komşu doku invazyonu Uzak metastaz	Yayılım	Kapsül invazyonu + Ekstratiroidal yayılımı +
Tümör Boyutu	>4 cm	Tümör Boyutu	>5 cm

1.2.3.1.2. Folliküler Tiroid Karsinomu

Folliküler tiroid karsinomu (FTC) diferansiye tiroid kanserlerinden biri olup, folliküler epitel hücrelerinden ortaya çıkmaktadır. Tiroid kanserleri içinde en fazla görülen 2. kanser tipi olup, iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür (1, 59). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 3 kat fazla olup, en sık 5. dekatta görülmektedir (1, 67).

TİİAB ile FTC tanısı konulması zordur. Yapılan cerrahi sonrasında lezyonun histopatolojik incelenmesi sonucunda kapsül ve damar tutulumunun bulunması FTC tanısı lehinedir. İncelemede nükleer atipi, geniş kapsül ve damar invazyonunun görülmesi kötü prognostik belirtidir (68). FTC’de lenf nodu metastazı seyrek görülmekte olup vasküler invazyon yaptığı için uzak metastaz görülebilir (69).

Prognozu papiller tiroid karsinomuna göre daha kötüdür. FTC’de ileri yaş (>50), uzak metastazın olması, belirgin vasküler invazyon bulunması, tümör boyutu (>5 cm), tiroid kapsül infiltrasyonu, multifokalite, çevre doku infiltrasyonu, cinsiyet kötü prognostik faktörlerden bazılarıdır. Kırk yaş altında 10 yıllık survi % 95, 40 yaş üstünde ise % 80’dir (70).

Tümör baskılayıcı PTEN gen mutasyonları FTK olgularının %40’ında saptanabilir (71). RAS gen mutasyonu FTK olgularının yaklaşık %50’sinde tespit edilir. PAX8/PPAR gama translokasyonu , FTK olgularının %25 ile %60’ında, folliküler varyant PTK olgularının yaklaşık %30’da saptanmıştır (72, 73).

1.2.3.1.3. Hurtle Hücreli Karsinom

Hurthle hücreli karsinom (HCC) , tüm diferansiye tiroid malignitelerinin % 3-4'ünü oluşturmaktadır (74). HCC, 50-60 yaşlarındaki kadınlarda daha sık görülür (75). Folliküler hücrelerden kaynaklanır. Hürthle hücresi sitolojik olarak bol eozinofilik, granüler sitoplazmalı büyük bir hücre ve belirgin bir nükleolusa sahip büyük bir hiperkromatik çekirdeğe sahip olarak karakterize edilir. Lenf nodu metastazı yapması ve iyotu az tutması (%10) nedeniyle FTC'den ayrılmaktadır ve daha kötü prognoza sahiptir. HHK tanısı alan hastaların %90'ından fazlası boyunda sert kitle ile hastaneye başvurmaktadır (76). Hurthle hücreleri ancak ince iğne aspirasyon biyopsisinden sonra veya cerrahi operasyon sonrası histolojik tanı ile teşhis edilebilir. 5 yıllık sağkalım %50-90 arasında değişmektedir.

1.2.3.2. Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid kanseri (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler C hücreleri hücrelerinden kaynaklanır (77) . MTK sporadik (% 75) veya herediter (% 25) olabilir. Bu iki form RET mutasyon analizi ile ayırt edilir. Yaklaşık % 25'i herediter olup, RET protoonkogende patoloji vardır. Herediter formu multiple endokrin neoplazi (MEN) olup, en sık görülenler MEN 2A ve MEN 2B 'dir.

Tablo 5. MEN 2 Sendromları ve Bileşenlerinin Görülme Sıklığı

Multiple endokrin neoplazi 2A (MEN 2A)

MTK (%100)

Feokromositoma (%50)

Paratiroid neoplazisi (%5-20)

Multiple endokrin neoplazi 2A (MEN 2A) varyantları

FMTK

Kutanöz liken amiloid ile birlikte MEN 2A

Hirschsprung hastalığı ile birlikte MEN 2A

Multiple endokrin neoplazi 2B (MEN 2B)

MTK (%100)

İntestinal ganglionöromatozis ve mukozal nörinomlar (%95-100)

Marfanoid habitus (%95-100)

Feokromositoma (%50)

Megakolon (%60)

Sporadik MTK olguları genellikle 40 yaşın üzerinde olup kadın/erkek oranı 1,4/1 şeklindedir (45).

Kalsitonin üretimi, MTK'nın karakteristik bir özelliğidir (78). Kalsitonine ek olarak karsinoembriyonik antijen, serotoninin, kortikotropin salgılatıcı hormon, B melanosit uyarıcı hormon, kromogranin ve histaminazın aralarında olduğu birçok hormon ve peptid MTK'den salgılanır. Medüller tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitle ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir (1). Sporadik MTK'ler genellikle tek taraflı soliter tümörler olup, herediter MTK'ler ise genelde bilateral ve multiple odaklar hâlinindedir. %50-80'inde stromal doku ve kongo kırmızısı ile amiloid varlığı dikkat çekicidir. En önemli tanısal işaretliyeciler, kalsitonin (KT) ve karsinoembriyonik antijendir (CEA). CEA, MTK için spesifik bir işaretleyici olmayıp hastalık progresyonunda ve tiroidektomi sonrası hastanın izleminde kullanılabilir. Sigara kullanımında, heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde, benign akciğer hastalıklarında serum CEA düzeyleri yükselebilmektedir (45).

Kalsitonin, spesifik serum belirteçidir; ikiye katlanma süresi, MTK 'de hayatta kalma ve ilerleme için en önemli prognostik faktördür. MTK hastalarının % 30'unda tanı sırasında uzak metastaz vardır (79).

Tanı TİİAB yapılarak konulabilir, tanı değeri % 50-80 arasındadır. MTK tanısı KT, kromogranin veya CEA'nın immunolokalizasyonu, Tg ile negatif boyanma ve serum KT seviyesinde ki yüksekliğin tespit edilmesi ile doğrulanabilir. TİİAB ile MTK tanısı almış hastalarda mutlaka RET mutasyon analizi yapılmalıdır. Ailede MTK öyküsü olmasa bile her vakada RET protoonkogeni "germline" mutasyonlar açısından incelenmelidir.

Boyun US, tiroid kanserlerinin preoperatif değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Yaygın boyun metastazı ve uzak metastaza işaret eden FM bulguları olan ve serum KT düzeyi >500 pg/mL olan tüm hastalara kontrastlı boyun ve akciğer BT, 3 fazlı dinamik karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer MRG, aksiyel MRG ve kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir (45).

Medüller tiroid kanserinde prognostik faktörler;

1-Yaş: 5 ve 10 yıllık survi sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50'dir.

- 2- Lenf nodu ve uzak metastaz varlığı
- 3-Tümör çapı
- 4-Erkek cinsiyet
- 5-Damar invazyonu
- 6-Tümör dokusunda amiloid birikimi
- 7-Tiroid dışı yayılım
- 8-Kalsitonin immunreaksiyonu
- 9-Postoperatif rezidüel dokunun kalması
- 10- Postoperatif kalsitonin yüksekliği (80)
- 11- Kanda CEA seviyesinin yüksek olması
- 12-Tiroid dokusunda galektinin gösterilmesi
- 13-Prokalsitonin/kalsitonin oranının yükselmesidir (8, 82).

1.2.3.3. Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu, tüm tiroid bezi neoplazmalarının % 2 ile % 3'ünü oluşturan, nadir görülen oldukça agresif seyreden bir malign tümördür. Epitelyal kaynaklı olup, tiroid folliküler hücrelerinden oluşur (83).

Anaplastik tiroid karsinomunun risk faktörleri bilinmemektedir. Sitogenetik genellikle karmaşıktır. En yaygın mutasyonlar TP53'tedir (nükleer ekspresyon) (84). Hastalık tipik olarak ileri yaşta görülmektedir (yaşamın altıncı ila yedinci on yılı). Kadın erkek oranı 2'ye 1'dir (85) . Ortalama sağkalım 6 aydır.

Hastalar kliniğe; ön boyun bölgesinde ağrılı, hızlı büyüyen sert kitle, ses kısıklığı, disfaji, nefes darlığı ve öksürük şikayetleriyle başvururlar. Bölgesel nodal metastazlar ve vokal kord paralizi sırasıyla %40 ve %30'a varan oranlarda mevcuttur (86-88).

TİİAB, yararlı bir tanı yöntemidir; ancak anaplastik karsinom tanısı cerrahi biyopsi ile veya ameliyat sırasında konulmalıdır.

ATK'nın olumlu prognostik göstergeleri ; <60 yaş, servikal veya uzak metastaz yokluğu, Tm boyutu (5 ila 7 cm'den küçük veya buna eşit), Tm 'in tek taraflı olması, çevreleyen dokunun lokal olarak istila edilmemesi.

1.2.4. Hashimoto Tiroiditi

1912 yılında Japon bilim adamı Dr. Hakeru Hashimoto tarafından tanımlanan otoimmün bir tiroid hastalığıdır (89). Bu hastalık aynı zamanda kronik otoimmün tiroidit ve kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Hastalığın patolojisi, tiroid dokusuna saldıran ve ilerleyici fibrozise neden olan antitiroid antikorlarının oluşumunu içerir. Anti TPO ve Anti Tg düzeylerinin yüksek olması ve ultrasonografik bulgular ile teşhis edilebilir. Her yaşta görülebilmekle birlikte 30-50 yaş arasında siktir. Toplumda görülme oranı % 2 olup kadınlarda daha sık oranda görülür. Genetik yatkınlık ve östrojen risk faktörleri arasındadır (90).

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM), Addison hastalığı, Hipoparatiroidi, Vitiligo, Romatoid Artrit, Myastenia Gravis, Pernisiyöz Anemi gibi otoimmün hastalıklar ile birlikteliği siktir(91). Patolojik olarak tiroidde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma, fibrozis, Hürthle hücreleri görülür (91, 92).

Tiroid fonksiyonu normal veya anormal olabilir (hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve hipertirodizm). L-tiroksin tedavisi hipotiroidizmli HT'de endikedir, ancak bazı durumlarda HT (hashimoto) kendi kendini sınırlayan bir bozukluk olabileceğinden periyodik yeniden değerdirmeler gereklidir (93).

1.3. Tiroid Tümörlerinin Evrelemesi

1.3.1. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Evreleme

DTK'ı evreleme ve mortalite riskini tahmin etmek için birçok sistem geliştirilmiştir. Evrelemede tanı anında hastanın yaşı, primer tümörün boyutu, histolojisi ve tümörün ekstratiroidal yayılımı (lokal-bölgesel-uzak metastaz varlığı) kullanır. Hastalığa özgü mortalitenin tahmininde TNM sınıflandırma şeması ve tekrarlama riskinin değerdendirilmesi için Amerikan Tiroid Birliği (ATA) risk sınıflaması yaygın olarak tercih edilmektedir (46).

Tablo 6. DTK’de TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010

T-Primer tümör
T0: Primer tümör bulgusu yok
T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 1 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b: Tümör en büyük çapı > 1 cm ≤ 2 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2: Tümör en büyük çapı > 2 cm ≤ 4 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T3: Tümör en büyük çapı > 4 cm ve tiroide sınırlı veya herhangi çapta bir tümör minimal ekstratiroidal uzanım mevcut (sternotiroid kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya)
T4a: Herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
T4b: Herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
N-Bölgesel Lenf Nodları
N0: Lenf nodu metastazı yok
N1a: Seviye VI metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfian lenf nodları)
N1b: Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodu (seviye VII) metastazı
M-Uzak Metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

Tablo 7. DTK ‘da Evreleme

Tanı esnasında hasta <45 yaş			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
Tanı esnasında hasta >45 yaş			
Evre I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
Evre IVa	T3	N1a	M0
	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
Evre IVb	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

1.3.2. Anaplastik Tiroid Karsinomu Evreleme

Amerika Birleşik Kanser Komitesi; tüm anaplastik tümörleri agresif yapılarından dolayı boyuta bakmaksızın Evre IV olarak değerlendirir (94).

Tablo 8. ATK TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017, Tüm Yaş Grupları

Evre	T	N	M
4A	T4a	N0/Nx	M0
4B	T1-T3	N1	M0
	T4	Herhangibir N	M0
4C	Herhangibir T	Herhangibir N	M1

1.3.3. Medüller Tiroid Karsinomu Evreleme

Tablo 9. MTK için Evreleme ve Risk Sınıflaması AJCC/Tnm sınıflaması-2010

Primer Tümör (T)

T0 Primer tümör bulgusu yok,

T1 Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm (tiroide sınırlı),

T1a ≤ 1 cm,

T1b > 1 cm ≤ 2 cm,

T2 > 2 cm ≤ 4 cm (tiroide sınırlı),

T3 > 4 cm (tiroide sınırlı) veya minimal tiroid dışı yayılım (örneğin; sternotiroid kas veya peritiroidal yumuşak doku yayılımı),

T4a Herhangi bir çapta fakat tiroid kapsülü dışına, cilt altı yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özefagus veya nervus rekürrensi infiltre edecek şekilde uzanmış, T4b prevertebral fasyayı invaze etmiş veya karotis arteri veya mediastinal damarları içine almış.

T4b Prevertebral fasyayı invaze etmiş veya karotis arteri veya mediastinal damarları içine almış.

Bölgesel lenf nodları (N)

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş,

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok,

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı,

N1a "Seviye VI" ya metastaz (pretrakeal, paratrakeal ve prelaryngeal/Delphian),

N1b Tek taraflı, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal (seviye VII) lenf nodu metastazı.

Uzak metastaz (M)

M0 Uzak metastaz yok,

M1 Uzak metastaz.

Evre

I

II

III

IVa

IV b

IV c

TNM

T1N0M0

T2N0M0

T3N0M0

T1N1AM0

T2N1AM0

T3N1AM0

T4aN0M0

T4aN1aM0

T1N1bM0

T2N1bM0

T3N1bM0

T4aN1bM0

T4b, herhangi N, M0

Herhangi T, herhangi bir N, M1

1.4. Tiroid Karsinomlarında Tedavi

1.4.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Diferansiye tiroid kanserlerinde temel tedavi olarak cerrahi uygulanmaktadır (56, 77). Cerrahi tedavi TTx veya totale yakın tiroidektomi olarak uygulanır. Ayrıca lenf nodu varlığında lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır (95). Cerrahi tedavinin amacı tüm tümör dokusunu çıkarmak, boyunda lenf nodu bırakmamak, hastaların büyük kısmında kür sağlamak, mortaliteyi ve rekürrensi azaltmaktır (6).

PTK tedavi seçenekleri arasında; tiroidektomi, boyun diseksiyonu, radyoaktif iyot tedavisi, radyoterapi, TSH baskılama ve kemoterapi mevcuttur.

-PTK patolojik tanısı bulunan tümör çapı >1 cm vakalarda TTx seçilecek cerrahi tedavi yöntemidir.

- Tm boyutu >4 cm olan veya ekstratiroidal uzanımı olan (klinik T4) veya lenf nodlarına aşikâr metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda TTx yapılmalıdır, ayrıca santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir (45).

- Tm boyutu >1 cm ve <4 cm olup ekstratiroidal uzanımı olmayan, lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda TTx yapılmalıdır.

- Tümör çapı < 1cm, düşük riskli hastalar opere edilmelidir. Tümör çapı <1 cm olan tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0 hastalarda); baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yok ise lobektomi yeterlidir (45).

RAİ tedavisi, rezidüel tiroid dokusunun ablasyonunu, subklinik mikrometastatik hastalığın adjuvan tedavisini sağlamak için DTK'da kullanılmaktadır (46). Hastalarda tiroidektomi sonrası dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanır. RAİ tedavisinin postoperatif kimlere verileceğinin kararı, vakanın klinikopatolojik özelliklerine göre ATA risk sınıflaması yapıldıktan sonra alınmaktadır (46). RAI tedavisi sadece orta ve yüksek riskli hastalara, gerektiği kadar dozlarda verilmelidir (46). RAİ tedavisi gebelik ve emzirme durumlarında kontraendikedir.

Radyoterapi, diferansiye tiroid kanserlerinde sınırlı alanda kullanılmakta olup metastazı olan ve radyoaktif iyot tedavisine dirençli hastalarda da kullanılabilir (77).

Tiroid hormon replasmanı; cerrahi sonrası hipotiroidinin önlenmesi ve TSH'nın baskı altına alınarak, olası tümör büyümesinin uyarılmasını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. ATA kılavuzunda yüksek ve orta riskli hastalarda TSH 0,1mIU/L'nin altında olacak şekilde, düşük riskli hastalarda ise normal limitlerde veya biraz altında (0,1-0,5 mIU/L) olacak şekilde T4 verilmesi önerilmektedir (86). Doxorubicin ve cisplatin ileri seviye diferansiye tiroid kanserlerinde, dirençli olgularda sistemik kemoterapi olarak kullanılmaktadır (97).

Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Cerrahi sonrası risk değerlendirmesi, prognozu öngörme yanında ,cerrahi sonrasında RAI tedavisine karar verme ve TSH supresyon düzeyini belirlemede yol göstericidir. Evreleme (Tablo 2) ve histopatolojik alt tipe göre risk değerlendirmesinde TEMD, ATA kılavuzunu benimsemektedir (Tablo 3).

Tablo 10. DTK'nin Risk Sınıflaması

Düşük Riskli (Aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları):
Lokal veya uzak metastaz yok
Tüm makroskobik tümör rezeke edilmiş
Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
Agresif histopatolojik alt tipte olmaması
Eğer I131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok
Vasküler invazyon yok
Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı
Orta Riskli (Aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları) :
Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması
RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
Agresif histopatolojik alt tiplerde olması
Vasküler invazyonu olan PTK
Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı
Yüksek Riskli (Aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):
Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu
İnkomplet tümör rezeksiyonu
Uzak metastaz (M1)
Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği
En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)
Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri

1.4.3. Hürthle Hücreli Tiroid Karsinom Tedavisi

Primer tedavi yöntemi cerrahidir. HCC > 1 cm ve <4 cm olan ve ekstratiroidal yayılımı olmayan ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda ya totale yakın ya da total tiroidektomi ya da tek taraflı tiroidektomi önerilir (46). 4 cm'den büyük Hürthle hücreli neoplazmalar için total tiroidektomi önerilir (98).

HHK'nin diğer diferansiye tiroid kanserleri ile karşılaştırıldığında daha az iyot hırsı olduğu gözlemlenmiştir; bununla birlikte, son veriler, HCC >2 cm olan hastalarda ve nodal ve uzak metastazları olan hastalarda RAI kullanımı ile sağkalımın arttığını göstermiştir (99).

1.4.3. Medullar Tiroid Kanseri Tedavi

Preoperatif sonografik değerlendirmede, boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda TTx önerilmektedir (ATA-2015).

Lateral kompartman diseksiyonu bazal KT (kalsitonin) değerlerine göre düşünülebilir. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara TTx ile beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır.

Bazal KT değeri >200 pg/mL ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir (ATA-2015).

Uzak metastaz varlığında sesi, nefes yolunu, yutkunma fonksiyonunu ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak, santral boyun morbiditesini önlemek için lokorejyonel hastalık kontrolü sağlanmalıdır (48).

Yaygın uzak metastazı olan hastalarda palyatif boyun operasyonu, ağrı varlığında veya trakeal tıkanıklığı açarak güvenli havayolu sağlamak amacıyla gerekli olabilir (45).

Sistemik kemoterapi, bu kanserlerin tedavisinde etkin değildir (1). Rekürrens için yüksek risk durumunda (lokal invazyon, çıkarılan piyeste pozitif kenar, multipl lenf tutulumu) eksternal RT tavsiye edilir, etkisi sınırlıdır (100).

Medüller tiroid kanserinin tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri ve özellikle vandetanib kullanımı uzun süreli hastalık stabilizasyonu ve progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamaktadır (101).

Karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon tedavisi yapılmaktadır (101, 102).

1.4.4. Anaplastik Tiroid Kanserinde Tedavi

ATK için önerilen tedavi, uygun olduğunda cerrahiye ve/veya aynı anda veya sırayla kemoradyasyona dayanmaktadır (103). .Doxorubicin, en etkili kemoterapötik ajandır ve RT ile sinerjistik etki gösterir (104). Anaplastik tiroid karsinomu vakalarının çoğu servikal yapıların invazyonu nedeniyle başvuru sırasında rezeke edilemez. Ameliyat, hastanın hava yolunu sağlamayı amaçlamalıdır.

1.5. Phoenixin

Phoenixin nöropeptidi 2013 yılında Yosten ve arkadaşlarının, tanımlanamayan ve yüksek oranda korunmuş peptit dizilerini tahmin etmek için kullanılan İnsan Genom Raporu verilerine dayanan bir biyoinformatik algoritma tarafından keşfedildi (9)

Phoenixin, memelilerde çoklu biyolojik rollere sahip küçük integral membran proteini 20'den (SMIM20) ayrılan 20 amino asitli bir peptittir (105). Smim20, sitokrom c oksidaz kompleksinin mitokondriyal translasyon düzenleme düzeneği ara maddesinin bir bileşeni olup sitokrom c oksidazın biyogeneğinde yer alır ve COX1 alt birimini stabilize eder (106).

PNX'in en yaygın izoformları 14 ve 20 amino asitten oluşan amidlenmiş peptitlerdir. Phoenixin-14 amid (PNX-14) ve phoenixin-20 amid (PNX-20) benzer biyolojik aktiviteler sergilerken, amidlenmemiş PNX inaktiftir (9). Bununla birlikte 42, 36, 26, 20, 17 ve 14 amino asit izoformları da mevcuttur. Tüm peptitler, potansiyel bölünme bölgeleri olarak birkaç dibazik kalıntı ve bir C-terminal glisin içeren aynı öncü diziden türetilir. PNX'in biyolojik işlevlerine GPR173 reseptörünün aktivasyonu aracılık eder.

PNX'e atfedilen ilk biyolojik etki, dişi üreme süreçlerinde modülatör bir roldü. Memelilerde PNX'in GnRH aracılı LH salınımı , gelişen yumurtalık foliküllerinde granüloza hücrelerinin proliferasyonu ve östradiol üretiminde rolü olduğu bildirilmiştir (107). Artmış PNX seviyeleri, yüksek LH ve progesteron seviyeleri ile ilişkili olan PCOS dişilerinde gözlenmiştir (108).

PNX' in üreme rolünün yanı sıra klinikte fayda sağlayabilecek diğer birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde de rolü olduğu bildirilmiştir. Örneğin, kardiyak

fonksiyonları modüle ettiği ve sıçanlarda dolaşımdaki vazopressin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (109, 110),

İnsanlarda iştahı kontrol etmede PNX'in rolü hakkında sınırlı bilgi vardır. Bununla birlikte, malnütrisyonlu anorektik hastalarda kan PNX düzeylerinin düştüğünü ve vücut ağırlığı normalizasyonu sırasında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (111). PNX-14'ün, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasının yanı sıra proliferasyonunu teşvik ederek beyaz yağ dokusu oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (112). Anoreksiya nervozadaki düşük PNX seviyeleri, yağ dokusundaki azalmış içerikten kaynaklanabilir.

PNX ayrıca INS-1E hücrelerinde ve izole edilmiş sıçan pankreas adacıklarında glikoz ile uyarılan insülin salgılanmasını da artırır (112).

Phoenixin 14, mikrogliada iskemi/reperfüzyon kaynaklı sitotoksiteyi inhibe eder (113).

Yapılan çalışmalar, PNX-14'ün proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltabildiğini, oksidatif stresi engellediğini, mitokondriyal membran potansiyelini kurtardığını ve hücre canlılığını iyileştirdiğini göstermektedir.

1.6. Dynorphin

Dynorphin ilk olarak Goldstein ve arkadaşları tarafından, Leu-enkefalin dizisini içeren yeni bir domuz hipofiz peptidi olarak tanımlanmıştır (114, 115).

İnsanlarda prodinorfin (pDyn) geni, dört ekzondan oluşur. Biyolojik olarak aktif olmayan bir öncü olan 254 amino asitli preprodinorfin, 20 amino asitlik sinyal peptidini N-terminalinden çıkaran sinyal peptidazları tarafından pDyn'e dönüştürülür. Dynorphin, pDyn'in bir bileşeni olarak sentezlenir (116). Dynorphin A, dynorphin-B ve büyük dinorfin, insan kappa opioid reseptörü (KOR) üzerinde etkilidir (116).

Önemli olarak, DYN'ler diğer opioid ve opioid olmayan reseptörlere (örneğin, aside duyarlı iyon kanalları ve NMDA reseptörleri) yüksek afinite ile bağlanır (117). Bu peptitlerin afinitesi ve etkinliği, DYN A'nın en güçlü ve β -neoendorfin'in en az olmasıyla farklılık gösterir (118).

KOR'lar , merkezi sinir sisteminde dopamin, serotonin ve glutamat salınımını modüle etmede kritik bir rol oynar. Dinorfin/KOR sisteminin düzensizliği şizofreni ,

depresyon, bipolar bozukluk ve uyuşturucu bağımlılığı dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (119, 120).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Materyal

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 2010-2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı arşivinden retrospektif olarak tanı alan hashimoto tiroiditi (n: 52), tiroid papiller karsinomu (n: 33), folliküler tiroid karsinomu (n: 20), medüller tiroid karsinomu (n: 11), anaplastik tiroid karsinomu (n: 8) ve alınan bu örneklerin cerrahi emniyet sınırları içindeki sağlıklı tiroid kısımları rastgele seçilerek oluşturulan kontrol grubu (n: 23) kullanıldı.

2.2. Metod

2.2.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Arşivden seçilen parafin bloklardan mikrotomla 4-5 µm kalınlığında kesitler elde edildi. Hazırlanan kesitlerin ksilol ile deparafinizasyonları ve seri alkollerle dehidrasyonları yapıldı. Tespit solüsyonunun antijenik unsurları maskeleyici etkisini ortadan kaldırmak için sitratlı tampon solüsyonda 600 watt gücündeki mikrodalga fırında 20 dakika kaynatıldı. Oda sıcaklığında 15 dakika soğumaya bırakıldıktan sonra 15 dakika PBS' te bekletildi. Bu aşamadan sonra kullanıma hazır immünohistokimya kitinde (Ultra VisionDetectionSystem, Anti-Polyvalent, HRP, 40 ThermoFischerScientific, Massachusetts, A.B.D.) hazır bulunan kimyasallar kullanıldı ve üretici firmanın önerdiği standart prosedür uygulandı. Hidrojen peroksit blok solüsyonda 10 dakika bekletilerek endojen peroksidaz aktivitesi engellendi ve 15 dakika PBS te bekletildi. Spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için protein blok solüsyonunda da 5 dakika bekletildikten sonra yıkama yapılmaksızın sadece kesitlerin üzerindeki fazla sıvı giderildi ve primer antikor ile 1 saat, oda sıcaklığında, nemli ortamda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda 15 dakika PBS'de bekletilen kesitler biotinle işaretlenmiş sekonder antikor ile 30 dakika inkübe edildi ve 15 dakika PBS'de bekletildi. Sonrasında HRP (Horse Radish Peroksidase) enzimi ile işaretli streptavidin ile inkübe edildi. Yine 15 dakika PBS'de yıkama işlemi uygulandıktan sonra kromojen ile işaretlenen bölgelerin belirlenmesi için kesitler 3-amino-9-etilkarbozol (AEC) (Ultra Vision AEC SubstrateSystem, Thermo Fischer

Scientific, Massachusetts, A.B.D.) ile kontrollü bir şekilde inkübe edilip distile su ile yıkandı. Karşıt boyamada kesitler yaklaşık 2 dakika Mayer hematoksilen solüsyonunda tutuldu. Su bazlı yapıştırıcı ile kapatıldı (Hsu vd, 1981).

Boyanan tüm kesitler Olympus BX53 ışık mikroskobu altında, boyanma şiddeti açısından patolog tarafından değerlendirildi. Boyanma şiddeti aşağıdaki gibi skorlandı:

0: negatif, 1: (zayıf), 2: (orta), 3: (güçlü) (ref)

2.2.1. Biyokimyasal Değerlendirme

147 tiroid örneğinin her birinden 100 mg taze doku alındı. Örnekler daha önce tarif edildiği gibi fosfat tamponunda homojenize edildi (121, 122). Homojenatlar, 4°C'de 5 dk santrifüjlendi. Süpernatantlar eppendorf tüplerine aktarıldı ve ELISA yöntemiyle analiz edildi (122).

Süpernatantların phoenixin-14 ve dynorphin (Dyn) düzeyleri Sunred Biological Technology Co. Ltd (Shanghai, CHINA) firmasından temin edilen Human phoenixin-14 (katalog no: 201-12-9271) ve Dyn (katalog no: 201-12-1323) ELISA kitleri kullanılarak ELISA yöntemiyle üretici firmanın kataloglarında belirtilen şekilde çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Örnekler çalışılırken plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) cihazı, absorbans okumalarında ise ChroMate P4300 microplate reader (Awareness Technology Instruments, Palm City, FL, USA) cihazı kullanıldı. Human phoenixin-14 ELISA kitinin ölçüm aralığı 10-3000 pg/ml, sensitivitesi 8.758 pg/ml, Human Dyn ELISA kitinin ölçüm aralığı 1.5-400 pg/ml, sensitivitesi 1.338 pg/ml olarak belirtilmiştir. Phoenixin-14 ve Dyn miktarlarının ölçüm doğruluğu, Aydın tarafından daha önce açıklandığı gibi test edilmiştir (123).

2.2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada, tanımlayıcı veriler sürekli verilerde medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal Wallis testi

kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Çalışmada 33 papiller, 20 foliküler, 11 medüller, 8 anaplastik, 52 hashimoto ve 23 kontrol olmak üzere toplamda 147 hastanın örneği incelenmiştir.

Bu çalışmada tiroid karsinomları ile hashimoto ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırılmış olup; kontrol grubuna göre phoenixin-14 düzeyi papiller karsinomda en yüksek görülmüştür.

Medüller ve papiller tiroid karsinomlar kendi aralarında değerlendirildiğinde; papiller tiroid kanserlerinde phoenixin-14 ekspresyonu medüller tiroid kanserlerindeki değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Papiller ve foliküler tiroid kanserleri kendi aralarında değerlendirildiğinde; papiller tiroid kanserlerindeki phoenixin-14 ekspresyonu foliküler tiroid kanserlerindeki değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Hashimoto tiroiditi ve medüller tiroid kanserleri kendi aralarında değerlendirildiğinde; hashimoto tiroiditin phoenixin-14 ekspresyonu medüller tiroid kanserlerindeki değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Phoenixin -14 açısından medüller tiroid kanseri, foliküler tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Aynı şekilde hashimoto tiroiditi, foliküler tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri ve kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Bu durumda phoenixin-14 açısından; papiller tiroid kanseri ile medüller tiroid kanseri arasında, papiller tiroid kanseri ile foliküler tiroid kanseri arasında, papiller tiroid kanseri ile kontrol grubu arasında ve medüller tiroid kanseri ile hashimoto tiroiditi arasında anlamlı farklılık görüldüğü söylenebilir.

Tiroid kanserleri ve hashimoto tiroiditi, kontrol grubu ile ve birbirleri ile karşılaştırıldığında anaplastik tiroid kanserinin, dynorphin değeri en yüksek olup medüller tiroid kanseri grubunun değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Medüller tiroid kanseri grubunun dynorphin değeri en düşük olup ,hem papiller hem de anaplastik tiroid kanserinin değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

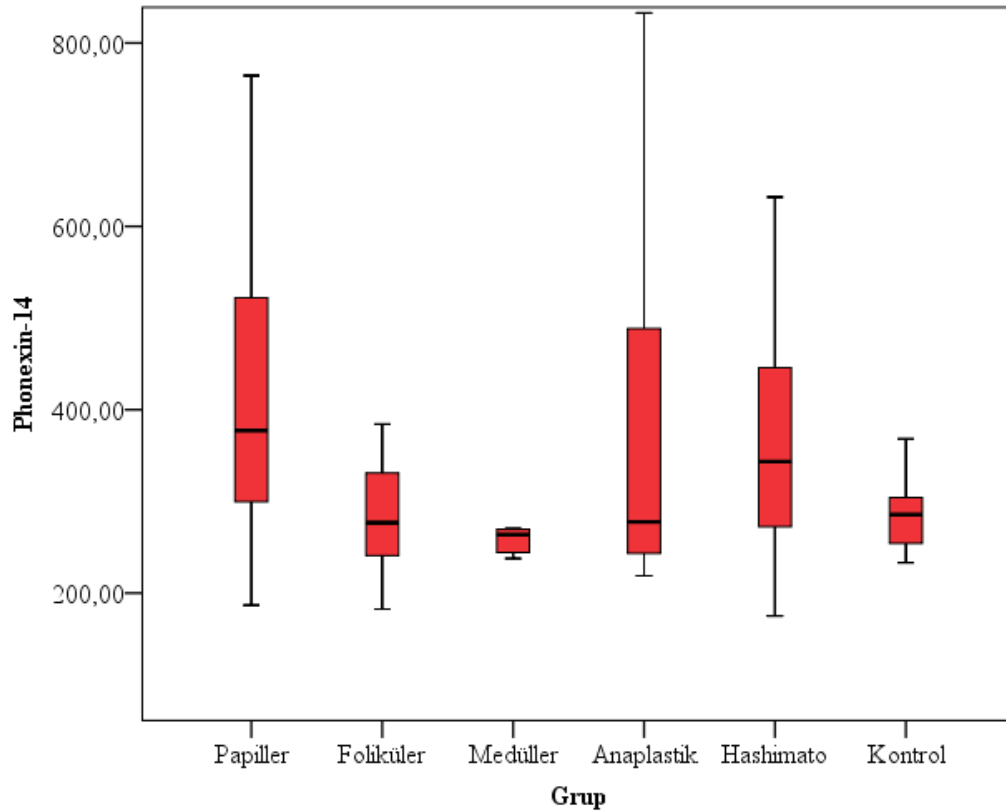
Bu durumda dynorphin açısından medüller tiroid kanseri ile anaplastik tiroid kanseri ve medüller tiroid kanseri ile papiller tiroid kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldüğü söylenebilir

Kontrol grubu ile karsinomlar ve hashimoto tiroiditi arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 1, Şekil 4, 5).

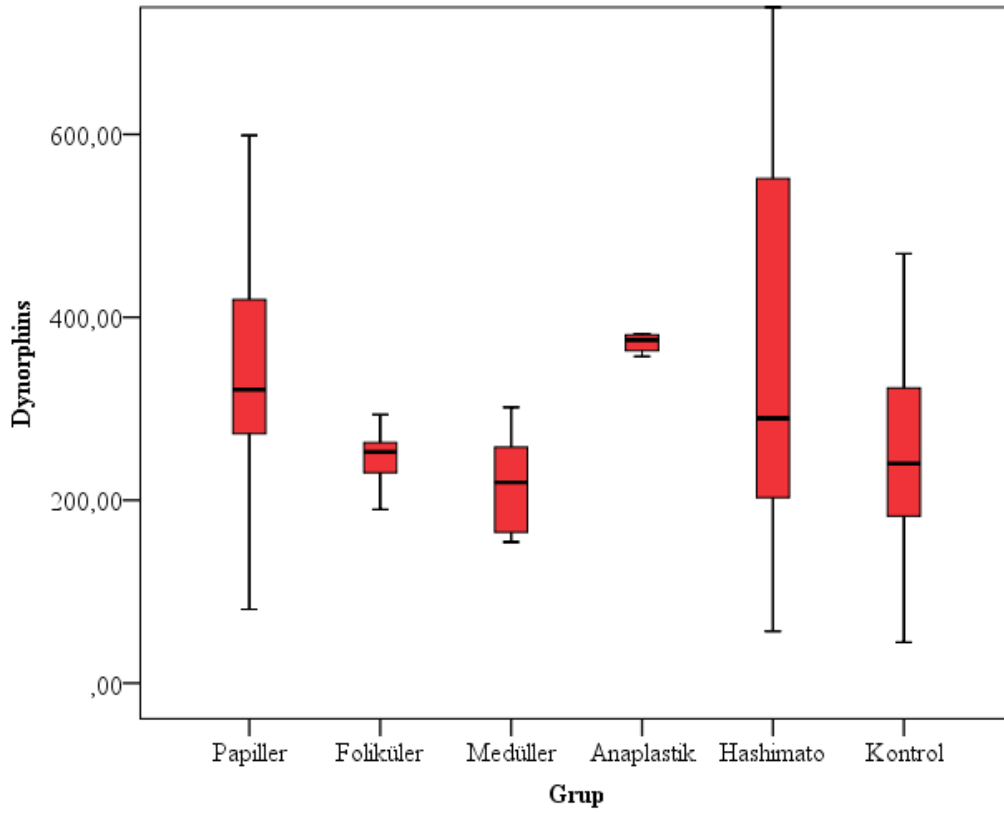
Tablo 11. Phoenixin -14 ve dynorphin değerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Phoenixin-14		Dynorphin	
	Median (IQR)	p*	Median (IQR)	p*
Papiller	377,37 (299,77-522,03)	<0,001	320,76 (272,85-419,42)	<0,001
Foliküler	276,78 (240,92-331,03)		252,77 (224,48-264,63)	
Medüller	263,91 (242,30-270,34)		219,46 (159,24-264,63)	
Anaplastik	277,70 (243,45-488,53)		375,17 (363,53-380,79)	
Hashimoto	343,41 (272,35-445,82)		289,50 (202,81-551,66)	
Kontrol	285,52 (247,82-305,29)		240,00 (179,31-327,14)	

*Kruskal Wallis testi yapılmıştır. IQR: Interquartile Range



Şekil 4. Phoenixin-14 değerinin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 5. Dynorphin değerinin gruplara göre karşılaştırılması

Bu çalışmada Tiroid kanserleri ile hashimoto ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırılmış olup; anaplastik tiroid kanseri grubunun phoenixin-14 boyanma şiddetinin en düşük, papiller tiroid kanseri ve hashimoto tiroiditinin phoenixin-14 boyanma şiddetinin ise en yüksek olduğu görülmüştür.

Bu durumda phoenixin-14 boyanma şiddeti açısından anaplastik tiroid kanseri ile papiller tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri ile hashimoto tiroiditi arasında anlamlı farklılık görüldüğü söylenebilir.

Tiroid kanserleri ile hashimoto ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırılmış olup; kontrol grubunun dynorphin boyanma şiddetinin en düşük; anaplastik tiroid kanser grubunun dynorphin boyanma şiddetinin ise en yüksek olduğu görülmüştür.

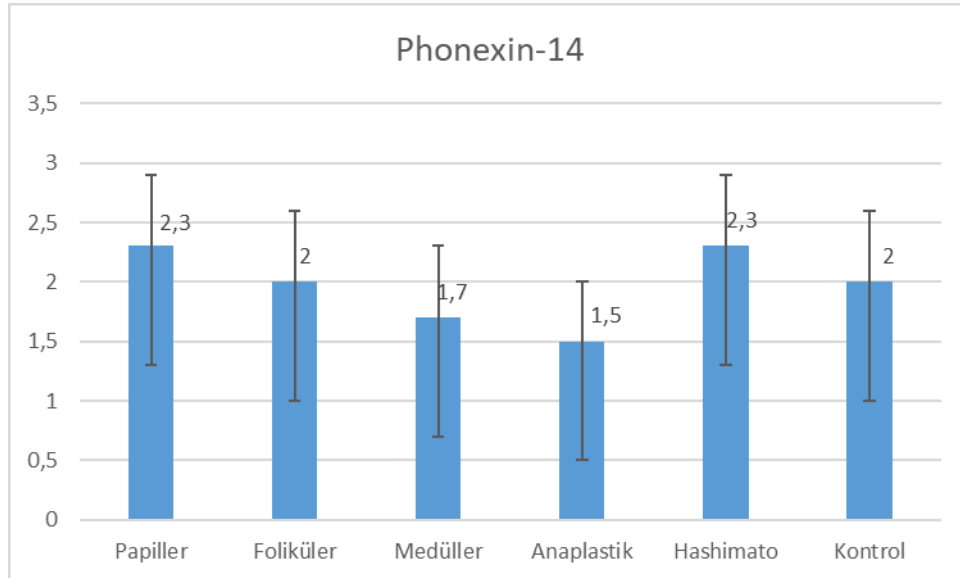
Kontrol grubunun dynorphin boyanma şiddetinin ; papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri gruplarının dynorphin boyanma şiddetinden anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir.

Hashimoto tiroiditi grubunun dynorphin boyanma şiddetinin ; papiller tiroid kanseri , folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri gruplarının dynorphin boyanma şiddetinden anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir.

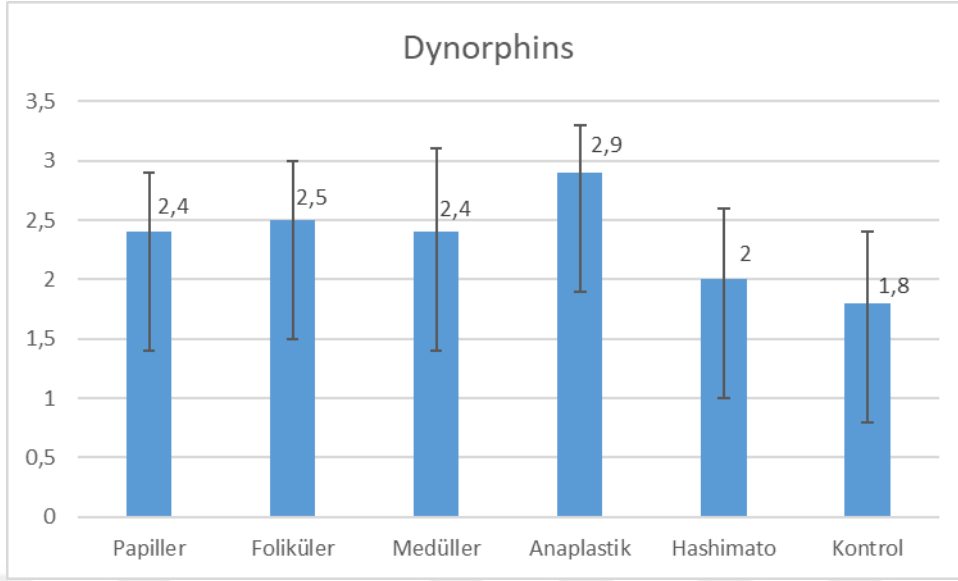
Bu durumda hashimoto tiroiditi ile papiller tiroid kanseri , folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri arasında ve kontrol grubu ile papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri arasında anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 2, Şekil 6, 7).

Tablo 12. Phoenix-14 ve Dynorphin boyanma şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması

	Phoenixin-14		Dynorphin	
	Ort±SS	p*	Ort±SS	p*
Papiller	2,3±,6	0,002	2,4±,5	<0,001
Foliküler	2,0±,6		2,5±,5	
Medüller	1,7±,6		2,4±,7	
Anaplastik	1,5±,5		2,9±,4	
Hashimoto	2,3±,6		2,0±,6	
Kontrol	2,0±,6		1,8±,6	



Şekil 4. Phoenixin -14 boyanma şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması

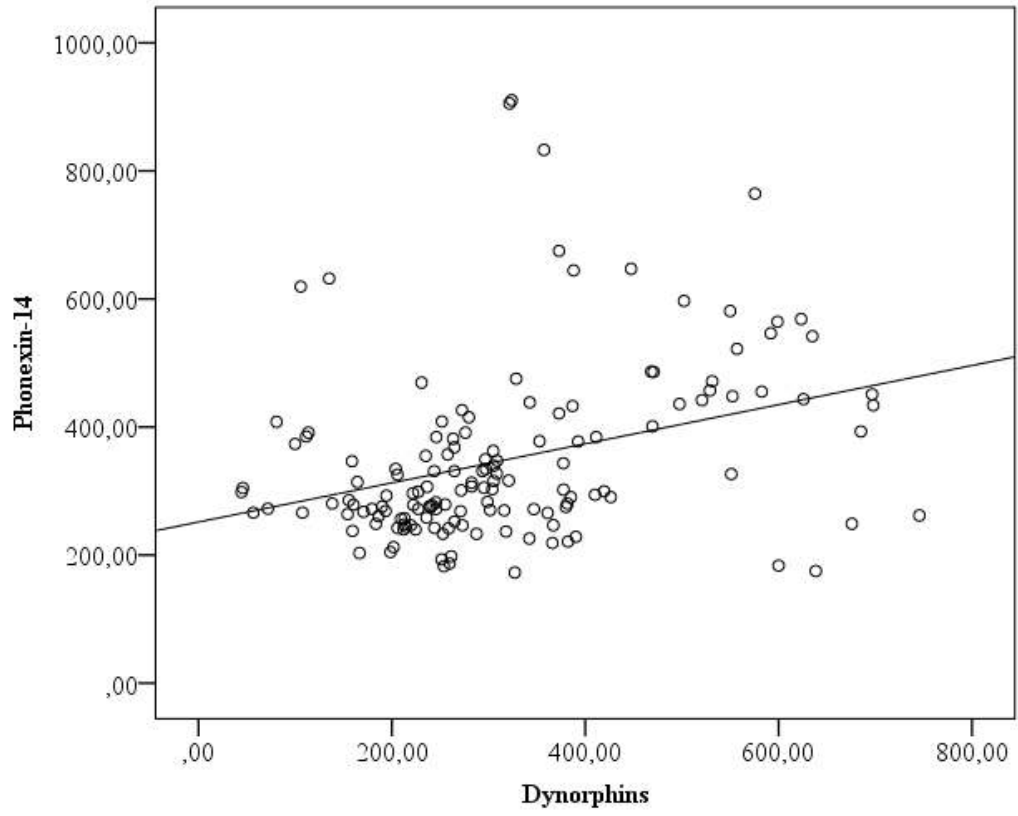


Şekil 7. Dynorphin boyanma şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması

Yapılan korelasyon analizinde dynorphin değeri ile phoenixin -14 değeri arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Tablo 6, Şekil 8).

Tablo 13. Korelasyon analizi

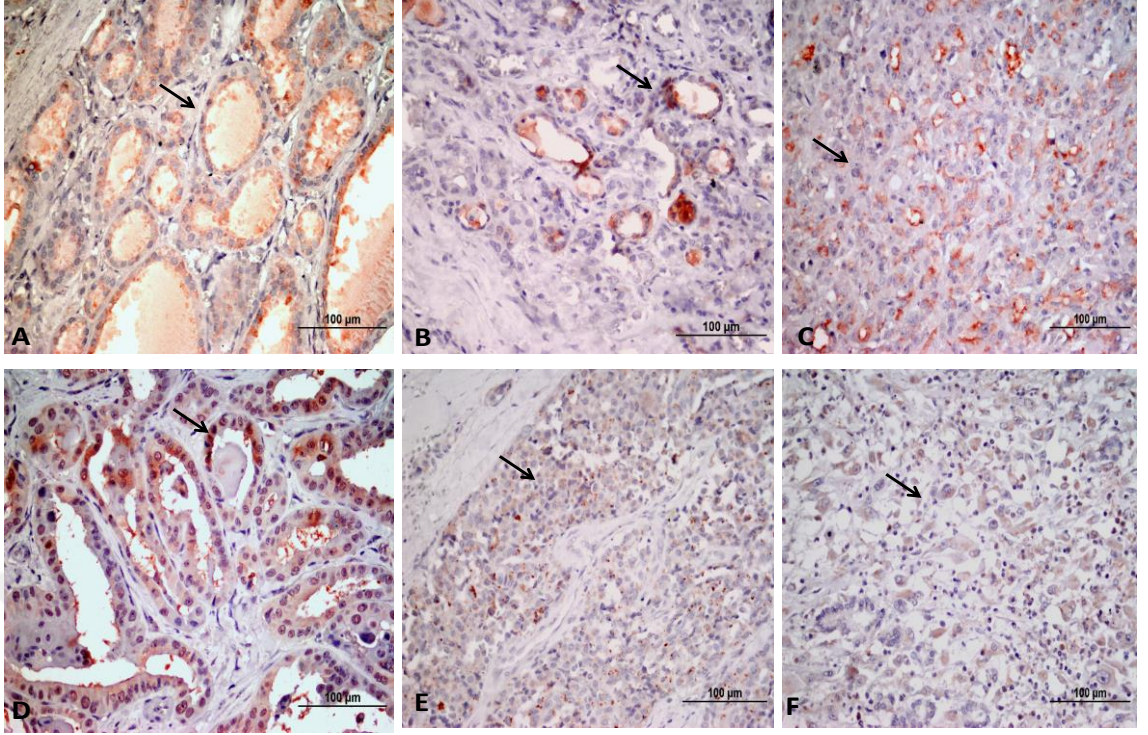
		Phoenixin -14	Dynorphin	Phoenixin -14 Boyanma Şiddeti (+)	Dynorphin Boyanma Şiddeti (+)
Phonexin-14	r	1,000	,362**	,064	-,052
	p	.	,000	,441	,533
Dynorphins	r	,362**	1,000	,083	,071
	p	,000	.	,320	,397
Phoenixin Boyanma Şiddeti (+)	r	,064	,083	1,000	,008
	p	,441	,320	.	,927
Dynorphin Boyanma Şiddeti (+)	r	-,052	,071	,008	1,000
	p	,533	,397	,927	.



Şekil 8. Dynorphin değeri ile phonexin-14 korelasyonu

İmmunohistokimyasal Bulgular:

Phoenixin-14 ile immunohistokimyasal olarak tiroid karsinomlarının tümünde, hashimoto tiroiditinde ve kontrol grubunda pozitif sitoplazmik immunoreaksiyonlar saptandı (Şekil 4-9).

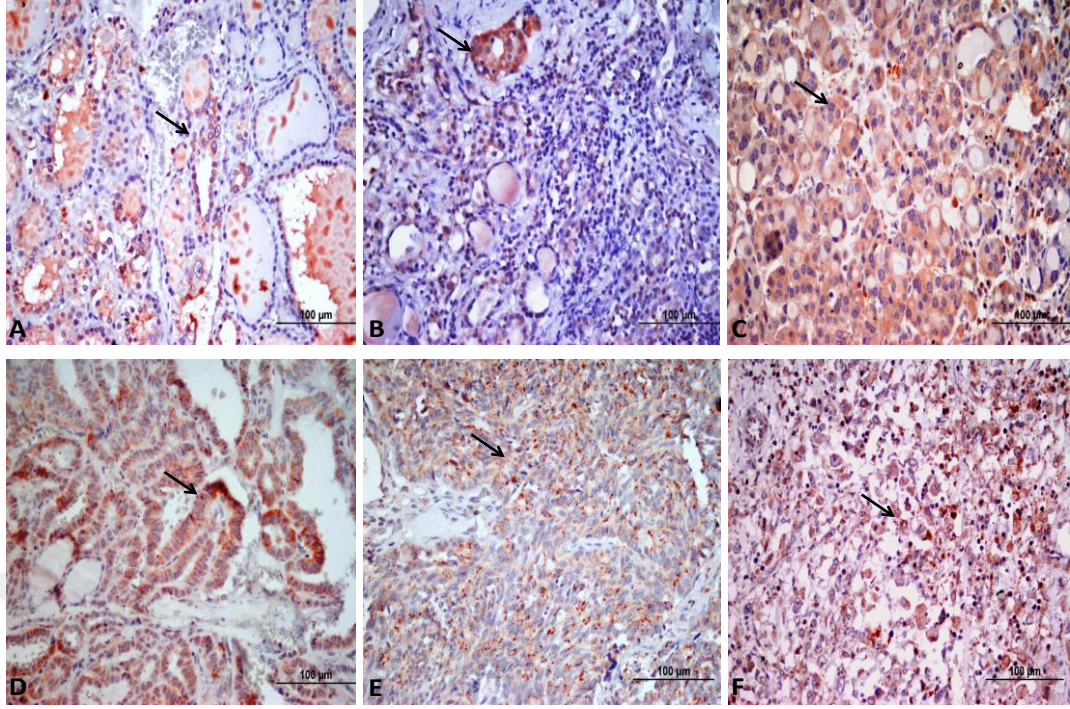


A: Kontrol benign nodüler guatr dokusunda Phoenixin-14 ile follikül epitelinde sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).
 B: Hashimoto tiroiditinde Phoenixin-14 ile atrofik folliküllerde fokal sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).
 C: Folliküller tiroid kanserinde Phoenixin-14 ile tümör hücrelerinde fokal sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).
 D: Papiller tiroid kanserinde Phoenixin-14 ile tümör hücrelerinde fokal sitoplazmik, boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).
 E: Medüller tiroid kanserinde Phoenixin-14 ile tümör hücrelerinde fokal sitoplazmik, boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).
 F: Anaplastik tiroid kanserinde Phoenixin-14 ile tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

Şekil 9. İmmunohistokimyasal Bulgular

Dynorphin ile immunohistokimyasal olarak tiroid karsinomlarının tümünde, Hashimoto tiroiditinde ve kontrol grubunda pozitif sitoplazmik immunoreaksiyonlar saptandı (Şekil 5-9)

Ancak, boyanma şiddeti bakımından en fazla boyanma anaplastik tiroid kanseri olgularında mevcuttu.



A: Kontrol benign tiroid dokusunda Dynorphin A ile follikül epitelinde sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

B: Hashimoto tiroiditinde Dynorphin A ile atrofik folliküllerde nadir sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

C: Folliküller tiroid kanserinde Dynorphin A ile fokal sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

D: Papiller tiroid kanserinde Dynorphin A ile sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

E: Medüller tiroid kanserinde Dynorphin A ile fokal boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

F: Anaplastik tiroid kanserinde Dynorphin A ile yaygın sitoplazmik boyanma (Avidin-Biotin Kompleks İmmunohistokimya Yöntemi x 400).

Şekil 9. İmmunohistokimyasal Bulgular

4. TARTIŞMA

Tiroid kanseri, endokrin sistemde en sık görülen malign tümör haline gelmiştir (124) .Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ve erken dönemde tanı konulması ile özellikle son yıllarda küresel insidansında artış gözlenmektedir (125-127) .Tiroid kanserleri papiller, folliküler, medüller ve anaplastik olarak morfolojik ve klinik özelliklerine göre 4 farklı kategoride toplanmıştır (6).Bildirilen vakaların %80'ini papiller tiroid karsinomu (PTC) oluşturmaktadır (129).

Tiroid kanseri tipik olarak genel popülasyonda oldukça yaygın olan tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi sırasında teşhis edilir. Farklı tipteki tiroid kanserlerinin ve benign nodüllerin ayırıcı tanısı genellikle İİAB, tiroid taraması, ultrasonografi ve ameliyat gibi çeşitli yöntemlerin kombine olarak kullanılması ile gerçekleştirilmektedir (130). Çoğu tiroid nodülü iyi huylu olmasına rağmen, önemli olan malign nodülleri doğru ve etkili bir şekilde tanımlamaktır. Standart bir tanı yaklaşımı olarak mevcut kanıta dayalı kılavuzlar, sitolojik inceleme için tiroid nodüllerinin ultrasonografi kılavuzluğunda İİAB ile değerlendirilmesini önermektedir (131, 132) . Ancak ameliyat öncesinde en güvenilir yöntem olan İİAB'sinin halen kendi içinde zorlukları olup, örnek alınan nodüllerin yaklaşık %25'inde sitoloji belirsizdir ve bu da klinik yönetimi sınırlamaktadır (133). Bu nedenle tiroid kanseri gelişiminde altta yatan mekanizmaları araştırmak , teşhis doğruluğunu geliştirmek, yeni prognoz belirteçleri ve tedavi seçenekleri ortaya çıkarmak amacıyla, özellikle peptit ve protein yapılı moleküllerin kullanımı son yıllarda dünya genelinde tüm laboratuvarlarda hız kazanmış durumdadır.

PNX ve DYN iki peptit yapılı molekül olup tiroid kanserleri etyopatogenezinde yer alıp almadığına dair, geniş literatür taraması yapmamıza rağmen herhangi bir çalışmaya ve rapora ulaşamadı. Dolayısı ile biz de bu çalışmada tiroid kanser dokularında immunohistokimyasal olarak phoenixin ve dynorphin ekspresyonlarının nasıl değiştiğini, ayrıca ELISA yöntemi ile PNX ve DYN düzeylerini araştırarak, bu moleküllerin tiroid kanserinin tanı ve tedavi sürecinde rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada ilk kez PNX-14 ekspresyonu hem immunohistokimyasal hem de ELISA yöntemiyle anaplastik tiroid kanserinde (medüller ve folliküler tiroid

kanserlerini ayrı tuttuğumuzda) papiller tiroid kanseri ,hashimoto tiroiditi ve kontrol grubuna göre kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu.

Phoenixin, hipotalamus dahil olmak üzere beynin farklı bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilir (134); ancak dolaşım ve periferik dokularda da saptanabilir (135) .Bununla birlikte son araştırmalar phoenixinin; glikoz metabolizması, ağrı hissi, iştah, kaygı ve kardiyovasküler düzenleme dahil olmak üzere çok çeşitli düzenleyici işlevlere sahip olduğunu göstermiştir (135, 136).

Kanser hücreleri , son derece hızlı bölünebilen dolayısı ile yakıt olarak kullandıkları glukozu tüketmeleri nedeniyle enerji açığı ortaya çıkan durumlarla sürekli karşı karşıya kalmaktadır. PNX-14'ün bu çalışmada, anaplastik tiroid kanserinde ekspresyonunun düşük bulunmasının muhtemel sebebi glukoz ihtiyacı artan kanser hücrelerinin, enerji ihtiyaçlarını kısıtlayarak hücre bölünmesini kontrol altına alma eğiliminde olmalarından dolayı düşük çıkmış olabilir. Bu yolla glukoz açlığı oluşan doku ve hücrelerde Warburg etki mekanizmasıyla , hücre yeni enerji yollarını kendi lehine çevirecek şekilde modifiye etmeye çalışsada, burada PNX-14 doğrudan yakıt molekülü olan glukozu sıkı kontrol altında tutarak diğer bir anlatımla ; glukozun hücre tarafından kullanımını kısıtlayarak metabolizmayı sıkı bir denetim altında tuttuğunu öngörmekteyiz.

Glukoz düzenindeki bu sıkı denetim hücreyi bu belalı durumdan kurtarabileceği gibi ,metastazi da engelleyebileceğini veya da geciktirebileceğini düşündürmektedir. Anaplastik tiroid kanserinde, PNX-14 ekspresyonlarının azalmasının bir diğer muhtemel sebebi de kanser hücreleri son derece hızlı bölündüğünden, ana yakıt molekülünü hızlı tüketme eğilimindedir; ancak hücreler maksimum ekonomi prensibine göre enerjilerini yönlendirirler (Buna Kleiber's law = Kleiber yasası denmektedir). Aşırı glukoz ihtiyacının düzenli bir şekilde kullanılması için birtakım moleküller, glukoz metabolizması üzerinde kontrol gücüne sahiptir. Bunlardan bir tanesi de PNX-14'tür. PNX-14 anaplastik tiroid kanserinde azalarak, glukoz kullanımını azaltma eğiliminde olup bu şekilde de indirekt yoldan kanserli dokunun daha az glukoz kullanmasına olanak vermek amacıyla düzeyinin düşmüş olabileceğini düşünmekteyiz.

Fan ve ark. (137) farelerde yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen, Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) karşı phoenixin 14'ün etkilerini

araştırdıkları araştırmada , PNX-14 'ün HFD' nin neden olduğu, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ın yükselmiş plazma seviyelerini düşürmesiyle karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği , toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerini önemli ölçüde azaltarak lipid metabolizmasında koruyucu bir rolü olduğunu gösterdi. Phoenixin 14 ile tedavi edilen farelerde SOD ve GSH seviyelerinin artması, PNX 14' ün antioksidan özelliğini göstermiş olup aynı çalışmada PNX 14 'ün, iki ana pro-inflamatuar sitokin olan TNF-a ve IL-6'nın üretimini azalttığı ve inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir.

Bu çalışmalara ek olarak, beynin mikrogial hücrelerindeki ve kalpteki iskemi/reperfüzyon (I/R) süreçlerinde PNX'in rolü araştırıldı. Ma ve ark. (138) iskemik inme üzerine yaptığı bir çalışmada, PNX-14 ün reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu azaltarak ve antioksidan glutatyon (GSH) seviyesini artırarak oksidatif stresi önlediği gözlenmiştir. Bu da bize PNX-14'ün I/R hasarının çeşitli yönlerine karşı olası bir koruyucu rolünü ortaya koymaktadır.

Kalple ilgili yapılmış olan çalışmalarda, periferik dokularda PNX' in en yüksek ifadesi görülmektedir (109, 139). I/R'nin reperfüzyon fazında uygulanan PNX'in kardiyoprotektif etki gösterdiğini, izole edilmiş ve Langendorff ile perfüze edilmiş sıçan kalbinde daha küçük enfarktüs boyutuna ve daha iyi bir sistolik iyileşmeye yol açtığını göstermiştir.

Çalışmamızda anapalstik tiroid kanserinde PNX-14 düzeyinin düşük olmasının bir diğer mekanizması ise PNX'nin antioksidan özelliğinden kaynaklanmış olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda PNX-14 'ün antioksidan özellik gösterdiği rapor edilmiştir. Glukoz molekülü oksidatif strese yol açan yakıt molekülüdür. PNX antioksidan bir molekül olduğuna göre glukozun yol açabileceği oksidatif stresi (kanser hücrelerinde aşırı glukoz kullanımı) ortadan kaldırmak maksadıyla , kanser hücrelerinde kullanarak azalmış olabileceğini de düşünmekteyiz.

PNX nöropeptidi, Smim 20 proteininden köken almıştır. Smim 20 , sitokrom c oksidazın biyogeneğinde yer alıp ,düzeyini düzenlediğinden diğer bir deyimle Krebs döngüsünde yer alan kompleksi aktive ettiğinden ,bu kompleksin çalışma esnasında enerjiye ihtiyaç duyması nedeniyle ,hashimoto tiroiditi gibi durumlarda da glukozu hücrenin ihtiyacına göre düzenleyebileceğinden , hashimoto tiroiditinde PNX düzeyi artmış olabilir.

Tüm yukarıdaki izahları bir araya getirdiğimizde yine de bulgularımızı karşılaştırabileceğimiz herhangi bir doku veya organda PNX' in kanserle ilgili bir çalışması bulunmamaktadır. Dolayısı ile sonuçlarımızı literatürde başka bir çalışma ile kıyaslayamamaktayız.

İlk gözlemlediğimiz bu bulguları PNX ile tiroid kanseri arasındaki ilişkinin ,diğer kanser dokularında da yol gösterici olup , ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Dynorphin, kappa opioid reseptörüne (KOR) bağlanan, öncü protein prodinorfinden (PDYN) kaynaklanan endojen opioid peptit ailesinin bir üyesidir (140, 141).

Bu çalışmada tiroid kanserlerinde DYN ekspresyonlarının da nasıl değiştiği araştırıldı. Çalışmamızda anaplastik tiroid kanserlerinde, DYN'nin diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir derecede ekspresyonlarının arttığı hem immunohistokimyasal hem de ELISA yöntemiyle gösterildi. Ayrıca papiller tiroid karsinomunda da anaplastik tiroid karsinomunda olduğu gibi diğer gruplara göre kıyaslandığında istatistiksel oranda artış görüldü.

Bu çalışmada DYN ekspresyonlarının, tümörü baskılayabilmek amacıyla artmış olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü DYN'ler bir opioid peptit molekülü olup , Maneckjee ve ark (142) yaptığı bir çalışmada düşük kontrasyonlarda delta ve kappa opioid agonistlerinin akciğer kanser büyümesini inhibe ettiği in vitro deneylerle gösterilmiştir.

Dolayısı ile mevcut veriler ve daha önceki veriler DYN'lerin tümör baskılayıcı sistemin bir parçası olduğunu göstermektedir. Mousa ve arkadaşları (12) yaptıkları başka bir çalışmada akciğer kanser hücrelerinde dynorphin ekspresyonunu göstermişlerdir. Bu çalışmada akciğer kanseri hastalarından alınan doku örnekleri , yerel bir dinorfin (DYN) ağının tüm bileşenleri için immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Bu çalışmada çift immünofloresan mikroskopi analizi, son ürünü DYN ile opioid öncüsü PDYN'nin ve anahtar işleme enzimleri prohormon dönüştürücüler 1, 2 ve karboksipeptidaz E' nin yanı sıra alveolar makrofajlar ve kanserli hücreler içindeki kappa-opioid reseptörünün (KOR) farklı oranlarda kollokalizasyonunu ortaya çıkarmıştır. Elde edilen veriler ışığında, insan akciğerindeki pulmoner, immün ve hücre proliferatif fonksiyonları muhtemelen parakrin/otokrin bir tarzda düzenleyen, periferik bir DYN ağının nöroanatomik temelini ilk ipucunu vermiştir.

Yukarıdaki tüm bilgileri ve tartışmayı bir araya getirdiğimizde anaplastik tiroid kanserlerinde, PNX ekspresyonu azalırken DYN düzeyleri ise artmaktadır. Bu PNX düzeyinin azalışı , DYN düzeyinin artışı anaplastik tiroid karsinomunun yeni biyobelirteçleri olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca bu veriler anaplastik tiroid kanserini , papiller , folliküler ve medüller tiroid kanserleri ile hashimoto tiroiditi durumlarından da ayrılmasında yardımcı olabilecek iki yeni parametre olduğu görülmektedir; ancak unutulmamalıdır ki her çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da birtakım temel kısıtlamalar olmaktadır. Çalışmanın başlıca kısıtlılığı yetersiz denek sayısıdır. Ayrıca diğer bir kısıtlılığımız ise bu çalışma patoloji arşivlerinden çalışılmış olup, dolaşımdaki PNX-14 ve DYN düzeylerinin nasıl değiştiği konusunda verimiz bulunmamaktadır. Bundan sonraki çalışmalarda bu kısıtlamalar göz önüne alınarak yapıldığında , PNX-14 ve DYN'nin diğer kanser türlerinde, bilime daha katkı yapıcı ve aydınlatıcı olabileceğini düşündürmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Burinicardi F C. Schwartz's principles of surgery. Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. McGraw Hill Company, Ninth Edition, Newyork, 2010: 1343-1408.
2. Braverman EL, Utiger DR. The thyroid a fundamentaland clinical text. In: Schneider BA, RonE. Carcinoma of follicular epithelium. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 889-905.
3. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 18: 2164-2167.
4. Nasrin Y, Forough AS, Vahid H, Parvin A, Maryam SF, et al. Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma. Pathol Res Pract 2012; 208: 100-103.
5. Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010: 1668-1701.
6. Rahman A G. Extend of surgery for differentiated Differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. Oman Med 2011; 1: 56-58.
7. Friedrich T, Schalla MA, Scharner S, Kühne SG, Goebel-Stengel M, Kobelt P, et al. Intracerebroventricular injection of phoenixin alters feeding behavior and activates nesfatin-1 immunoreactive neurons in rats. Brain Res 2019; 1715: 188-195.
8. Billert M, Kołodziejwski PA, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 2019; 1866(12): 118533
9. Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ, Avsian-Kretchmer O, Chang JK, Tullock CW, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin. J Neuroendocrinol 2013; 25(2): 206-215.
10. Chavkin C. Dynorphin-still an extraordinarily potent opioid peptide. Mol Pharmacol 2013; 83(4): 729-736.

11. Ferré G, Czaplicki G, Demange P, Milon A. Structure and dynamics of dynorphin peptide and its receptor. *Vitam Horm* 2019; 111: 17-47.
12. Mousa SA, Krajnik M, Sobanski P. Dynorphin expression, processing and receptors in the alveolar macrophages, cancer cells and bronchial epithelium of lung cancer patients. *Histol Histopathol* 2010; 25(6): 755-764.
13. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and Parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of surgery, 7th Ed. New York: McGraw-Hill, 2007; 36: 1661-1687.
14. Yılmaz C. Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 6-8.
15. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyoid, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1-5.
16. Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century History. Falk, S. Thyroid Disease. New York: Raven Press, 1990: 1-14.
17. İşgör A. Anatomi. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st Ed: İşgör A (ed), İstanbul: Avrupa Tıp 2000: 515-540.
18. Day TA, Chu A, Hoang KG. Multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(1): 35-54.
19. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1991: 5-12.
20. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In Surgical Anatomy and Technique. New York. Springer-Verlag, 1995: 31-44.
21. Kaynaroglu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1523-1524.
22. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi, 1990: 497-502.
23. Netter FH, MD. İnsan Anatomisi Atlası, Netter (5nd ed). Nobel Tıp Kitapevi, 2005.

24. Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE. Thyroid anatomy. Otolaryngol. Neck Surg. Mosby St Louis, 1998: 2445–2449.
25. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. Wener I (ed). The Thyroid. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 679-685.
26. Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. Clin Proc Ana 2008.
27. Schumacher GH, Aumüller G. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi 7.baskı (Çev. Ed. Akkın SM, Marur T). İstanbul: Deomed, 2010: 159-160.
28. Moore KL. The Neck. Clinically Oriented Anatomy. 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins, 1992: 783-852
29. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Int Ed: Skandalakis JE, Greece, Paschalidis Medical Publications, 2004: 1-116.
30. Thompson NW. Thyroid Gland. Greenfield L.J (ed). Surgery, scientific principles and practice. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers, 1997: 1283-308.
31. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders- Elseiver; 2008; 10: 299-332.
32. Cotran R.S, Kumar V. Robbins Pathologic Basis of Disease (6nd ed).Philadelphia, Pennsylvania: USA Collins; WB Saunders Company 1999; 1130-131.
33. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik (2nd ed). Ankara: MN Medikal & Nobel 2005; 139-168.
34. Özata M, Tiroid hastalıkları Tanı ve Tedavisi, tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi 2003: 1-15.
35. Dohan O, De la Vieja A, Paroder VE. NIS: characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev 2003; 24: 48-77.
36. Medina JE. A Rational Classification of Neck Dissection. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 100(3): 169-76.

37. Mondragón-Terán P, López-Hernández LB, Gutiérrez-Salinas J, Suárez-Cuenca JA, Luna-Ceballos RI, Erazo Valle-Solís A. Intracellular signaling mechanisms in thyroid cancer. *Cir Cir* 2016; 84(5): 434-443.
38. Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2015.
39. Gürsoy A. A dan Z ye Klinik Tiroidoloji. İstanbul Nobel Kitapevi, 2015.
40. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med* 2014; 65: 125–137.
41. Altun H, Hamaloğlu E. Diferansiye Tiroit Kanserleri. Sayek, İ.Temel Cerrahi 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2013: 1897-1909.
42. Nachalon Y, Hilly O, Segal K, Raveh E. Radiation-Induced Well-Differentiated Thyroid Cancer: Disease Characteristics and Survival. *Isr Med Assoc J* 2016; 18: 90-94
43. Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutat Res* 2013; 752: 36-44.
44. Lam AK. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017—Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports* 2017; 22(4): 209-16.
45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu, 5.Baskı 2019: 163-209.
46. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
47. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current medical diagnosis & treatment 2016: McGraw-Hill Medical New York, 2016.

48. Ron E, Lubin JH, Shore RE. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 251-77.
49. Schneider AB, Sarne DH. Long term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 2: 82-91.
50. Mc Cohaney, Hay WM, Woolner HD. Papillary Thyroid Carcinoma Treated by the Mayo Clinic, 1946, Through 1970: Initial Manifestations, Pathological Findings, Therapy and Outcome. *Mayo Clin Proc* 1996; 61: 976.
51. Soravia C, Sugg SL, Berk T. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999; 154: 127-135.
52. Jiwang L, Zhendong L, Shuchun L, Bo H, Yanguo L. Clinicopathologic characteristics of familial versus sporadic papillary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015; 35(4): 234.
53. Gammon A, Jaspersen K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *The Application of Clinical Genetics* 2016; 9: 83.
54. Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Sur Oncol* 2006; 94: 662- 669.
55. Patel K, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 111-118.
56. Melmed S. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011: 440-475.
57. Legakis I, Syrigos K. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research* 2011; e384213.
58. Moghaddam PA, Virk R, Sakhdari A, Prasad ML, Cosar EF, Khan A. Five Top Stories in Thyroid Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(2): 158-170.

59. Vasko V, Ferrand M, Cristofaro J, Carayon P. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol and Metabol* 2003; 88: 2745- 2752.
60. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci* 2019 Feb 28;16(3):450-460.
61. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73: 424.
62. Chow S-M, Chan JKC, Law SCK, Tang DLC, Ho C-M, Cheung W-Y, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(5): 446–9.
63. Lin DZ, Qu N, Shi RL, Lu ZW, Ji QH, Wu WL. Risk prediction and clinical model building for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *OncoTarg Therap* 2016; 9: 5307.
64. Lloyd R V, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* 2011; 5(1): 51–56.
65. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, (Çeviri Ed. Özmen MM.) Chapter 38, 2010: 1540-1544.
66. Eustatia CF, Corssmit EP, Biermasz NR. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 313- 319.
67. Townsend MC. Sabiston Textbook of Surgery. Hanks BJ. Thyroid. Saunders Elsevier, 17th edition, Philadelphia, 2004: 947-999.
68. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442: 71-76.
69. Doherty GM. Follicular Neoplasms of the Thyroid. Orlo H, Clark M, Quan Yang D. (eds) Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1997: 95- 99.

70. Lee SS, Ross SD, Mulder EJ. Overview of follicular thyroid cancer. 2012
71. Makazlieva T, Vaskova O, Majstorov V. Etiopathogenesis of Differentiated Thyroid Carcinomas. Open access Maced J Med Sci 2016; 4(3): 517–22.
72. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer 2013; 13(3): 184–199.
73. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. Ann Clin Pathol 2015; 3(1): 1045.
74. Wei S, LiVolsi VA, Montone KT, Morrisette JJD, Baloch ZW PTEN ve TP53 Mutations in Oncocytic Follicular Carcinoma. Endokr Patol 2015; 26: 365–369.
75. Zhou X, Zheng Z, Chen C, Zhao B, Cao H, Li T, et al. Clinical features and prognostic factors of Hurthle cell carcinoma: A population-based study. BMC Cancer. 2020; 20: 407.
76. Aydınтуğ S. Foliküler Tiroit Karsinomları. İşgör, A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2002; 8: p391-6.
77. Tuttle MR, Ross SD, Mulder EJ. Clinical manifestations and staging of medullary thyroid. 2012.
78. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA 317(13): 1338–48.
79. Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2019; 48(1): 285-301.
80. Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. Endocr Pathol 2021 Mar;32(1):35-43.
81. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. Arch Surg 2007; 142: 289-293.
82. Adas G, Adas M, Özülker F, Akçakaya A. S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Endokrinoloji Bölümü, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü Okmeydanı Tıp Dergisi 2012; 28: 26-34.

83. O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastik tiroid cancer. *Oral Oncol* 2013 49 (7): 702-706.
84. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endoc Relat Cancer* 2009; 16(1): 17-44.
85. Wang HM, Huang YW, Huang JS, Wang CH, Kok VC, Hung CM, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid, which occurs more frequently from follicular carcinoma than from papillary carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (10): 3011-3018.
86. Hadar T, Mor C, Shvero J, Levy R, Segal K. Tiroidin anaplastik karsinomu. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19 (6): 511-6.
87. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, Grant CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60(1): 51-58.
88. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998; 8(8): 715-726.
89. Hashimoto H, Zur Kenntniss der lymphomatösen Veraenderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) *Arch Klin Chir* 1912; 97: 219-248.
90. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239- 253.
91. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 1-5.
92. Yashida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, et al. Association of serum antithyroid antibodies and lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of 70 autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 859- 862.
93. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1: 205-211.

- 94.** Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2012; 22(11): 1104–1139.
- 95.** Grogan RH, Mitmaker EJ, Hwang J, Gosnell JE, Duh Q-Y, Clark OH, et al. A Population-Based Prospective Cohort Study of Complications after Thyroidectomy in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1645–1653.
- 96.** Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-214.
- 97.** Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 5-11.
- 98.** Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998; 227(4): 542-546.
- 99.** Ahmadi S, Stang M, Jiang XS, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 6873-6884.
- 100.** Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 823-837.
- 101.** Ebinç, S. İleri Evre Medüller Tiroid Kanseri Tedavisinde Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı-Tek Merkez Deneyimi. *Dicle Tıp Dergisi* 2021; 48: 122-128.
- 102.** Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JTM, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases from Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2008; 18(10): 1105–1110.
- 103.** Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: review of epidemiology, pathogenesis and treatment. *J Oncol* 2011; 2011: 542358.
- 104.** Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep* 2007; 9(2): 152–158.

105. Rajeswari JJ, Blanco AM, Unniappan S. Phoenixin-20 suppresses food intake, modulates glucoregulatory enzymes, and enhances glycolysis in zebrafish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2020; 318(5): 917-928.
106. Dennerlein S, Oeljeklaus S, Jans D, Hellwig C, Bareth B, Jakobs S, et al. MITRAC7 Acts as a COX1-Specific Chaperone and Reveals a Checkpoint during Cytochrome c Oxidase Assembly. *Cell Rep* 2015;12(10):1644-1655.
107. Nguyen XP, Nakamura T, Osuka S, Bayasula B, Nakanishi N, Kasahara Y, et al. Effect of the neuropeptide phoenixin and its receptor GPR173 during folliculogenesis. *Reproduction* 2019; 158(1): 25-34.
108. Ullah K, Ur Rahman T, Wu DD, Lin XH, Liu Y, Guo XY, et al. Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta* 2017; 471: 243-247.
109. Rocca C, Scavello F, Granieri MC, Pasqua T, Amodio N, Imbrogno S, et al. Phoenixin-14: detection and new physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 743–756.
110. Gasparini S, Stein LM, Loewen SP, Haddock CJ, Soo J, Ferguson AV, et al. Novel regulator of vasopressin secretion: phoenixin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 314: 623-628.
111. Pałasz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Suszka-Świtek A, Bacopoulou F, Dmitrzak-Węglarz M, Dutkiewicz A, et al. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa - association with psychiatric symptoms. *Nutr Neurosci* 2021; 24(11): 896-906.
112. Billert M, Wojciechowicz T, Jasaszewili M, Szczepankiewicz D, Waśko J, Kaźmierczak S, et al. Phoenixin-14 stimulates differentiation of 3T3-L1 preadipocytes via cAMP/Epac-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018; 1863(12): 1449-1457.
113. Ma H, Su D, Wang Q, Chong Z, Zhu Q, He W, Wang W. Phoenixin 14 inhibits ischemia/reperfusion-induced cytotoxicity in microglia. *Arch Biochem Biophys* 2020; 689: 108411.

114. Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13) is an extraordinarily potent opioid peptide. *Proceedings of the United States National Academy of Sciences* 1979; 76: 6666–6670.
115. Goldstein A, Fischli W, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of biologically active heptadecapeptide. *Proceedings of the United States National Academy of Sciences* 1981; 78: 7219–23.
116. Schwarzer C. 30 years of dynorphins-new insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacol Ther* 2009; 123(3): 353-370.
117. Sherwood TW, Askwith CC. Dynorphin opioid peptides enhance acid-sensing ion channel 1a activity and acidosis-induced neuronal death. *J Neurosci* 2009; 29(45): 14371-14380.
118. Chen Y, Chen C, Liu-Chen LY. Dynorphin peptides differentially regulate the human kappa opioid receptor. *Life Science* 2007; 80: 1439–1448.
119. Karam CS, Ballon JS, Bivens NM, Freyberg Z, Girgis RR, Lizardi-Ortiz JE, et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 381–390.
120. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(8): 499-514.
121. Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 29–35.
122. Aydin S, Eren MN, Kuloglu T, Aydin S, Yilmaz M, Gul E, et al. Alteration of serum and cardiac tissue adropin, copeptin, irisin and TRPM2 expressions in DOX treated male rats. *Biotech Histochem* 2015; 90: 197-205.
123. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 2015; 72: 4-15.
124. Liu Q, Cheng J, Li J, Liu L, Li H. Clinical Study of Virtual Reality Augmented Technology Combined with Contrast-Enhanced Ultrasound in the Assessment of Thyroid Cancer. *J Healthc Eng* 2021; 2021: 8042755.

125. Braverman EL, Utiger DR. The thyroid a fundamental and clinical text. In: Schneider BA, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 889-905.
126. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 18: 2164-2167.
127. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E Int J Cancer 2015; 136(9): 2187-2195
128. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. CA Cancer J Clin 2013; 63(6): 374-394.
129. Chen F, Jin Y, Feng L, Zhang J, Tai J, Shi J, et al. RRS1 gene expression involved in the progression of papillary thyroid carcinoma. Cancer Cell Int 2018; 18: 20-24.
130. Damante G, Scaloni A, Tell G. Thyroid tumors: novel insights from proteomic studies. Expert Rev Proteomics 2009; 6(4): 363-76.
131. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16(2): 109-142.
132. Mehta V, Nikiforov YE, Ferris RL. Use of molecular biomarkers in FNA specimens to personalize treatment for thyroid surgery. Head Neck 2013; 35(10): 1499-1506.
133. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P, AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. J Endocrinol Invest 2010; 33(5): 51-56.
134. Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ. A novel reproductive peptide, phoenixin. J Neuroendocrinol 2013; 25(2): 206-215.
135. Stein LM, Haddock CJ, Samson WK, Kolar GR, Yosten GLC. Phoenixes: from hormone discovery to receptor identification and potential physiological actions. Peptides 2018; 106: 45-48.

- 136.** Schalla MA, Stengel A. The role of phoenixin in behavior and food intake. *Peptides* 2019; 114: 38-43.
- 137.** Yang F, Huang P, Shi L, Liu F, Tang A, Xu S. Phoenixin 14 Inhibits High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Experimental Mice. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 3865-3874.
- 138.** Ma H, Su D, Wang Q. Phoenixin 14 inhibits ischemia/reperfusion-induced cytotoxicity in microglia. *Arch Biochem Biophys* 2020; 689: 108411.
- 139.** Lyu RM, Huang XF, Zhang Y, Dun SL, Luo JJ, Chang JK, Dun NJ. Phoenixin: A new peptide in rodent sensory ganglia. *Neuroscience* 2013; 250: 622-631.
- 140.** Day R, Lazure C, Basak A, Boudreault A, Limperis P, Dong W, Lindberg I. Prodynorphin processing by proprotein convertase 2. Cleavage at single basic residues and enhanced processing in the presence of carboxypeptidase activity. *J Biol Chem* 1998; 273(2): 829-836.
- 141.** Tan-No K, Takahashi H, Nakagawasai O, Nijima F, Sakurada S, Bakalkin G, et al. Nociceptive behavior induced by the endogenous opioid peptides dynorphins in uninjured mice: evidence with intrathecal N-ethylmaleimide inhibiting dynorphin degradation. *Int Rev Neurobiol* 2009; 85: 191-205.
- 142.** Maneckjee R, Minna JD. Opioid and nicotine receptors affect growth regulation of human lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(9): 3294-3298.