



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD NODÜLLERİNDE VE MALİGNİTELERİNDE miRNA
EKSPRESYON DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN TÜMÖR
BİYOLOJİSİ İLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ**

MERVE YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DOÇ. DR. ZÜLFÜ BAYHAN

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD NODÜLLERİNDE VE MALİGNİTELERİNDE miRNA
EKSPRESYON DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN TÜMÖR
BİYOLOJİSİ İLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ**

MERVE YİĞİT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ZÜLFÜ BAYHAN

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Genel Cerrahi

Tez Sahibi : Merve YİĞİT

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Tiroid Nodüllerinde ve Malignitelerinde miRNA Ekspresyon
Düzeylerindeki Değişimlerin Tümör Biyolojisi ile
Korelasyonunun İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu
ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Doç. Dr. Zülfü BAYHAN Sakarya Üniversitesi		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2023

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 71522473/050.01.04/ karar sayılı ve 20.10.2020 tarihli etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2020-7-24-90 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih:

20/01/2023

Dr. Merve YİĞİT

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı klinik şefimiz Prof. Dr. Fehmi Çelebi'ye, ve ABD başkanı Prof. Dr. Fatih Altıntoprak'a, Prof. Dr. Belma Koçer'e tezimin son halini almasında yardımcı olan tez danışman hocam Doç. Dr. Zülfü Bayhan'a, tez yazım sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Gamze Güney Eskiler'e, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, Genel Cerrahi sorumlu hemşiresi Emel Demirel'e teşekkürlerimi sunarım.

Yazım sürecimde ve ihtiyacım olan her anda bana destek olan Dr. Merve Sancak'a teşekkür ederim.

Hayatımın tüm aşamalarında bana her anlamda destek olan emeklerini ödeyemeyeceğim canım aileme ve son anda aramızdan ayrılan ancak hayatımın en önemli mimarlarından babam İsmail Yiğit'e teşekkür ederim.

Saygılarımla...

Dr. Merve Yiğit

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	2
2.2. Tiroid Bez Anatomisi.....	2
2.3. Tiroid Bez Histolojisi.....	3
2.4. Tiroid Fizyolojisi	3
2.5. Tiroid Hastalıkları.....	3
2.6. Tiroid Kanseri	8
2.6.1. Papiller tiroid kanseri.....	8
2.6.2. Folliküler tiroid kanseri	8
2.6.3. Medüller tiroid kanseri	9
2.6.4. Anaplastik tiroid kanseri.....	9
2.6.5. Primer tiroid lenfoması	10
2.6.6. Tiroid kanseri tedavisi	10
2.7. Mikro RNA Yapısı.....	10
2.8. Mikro RNA Kansere İlişkisi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Evren ve Örneklem	14
3.2. RNA İzolasyonu.....	14
3.3. RNA'lerden cDNA Analizi.....	15
3.4. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	15

3.5. İstatiksel Analiz	16
4. BULGULAR	17
4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	17
4.2. Hastaların Tanımlayıcı Verilerinin Postoperatif Patoloji Verileri ile Karşılaştırılması	21
4.3. Mikro RNA Ekspresyon Düzeyleri ile Patoloji Sonuçları ve Tümör Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
6. KAYNAKLAR.....	31
7. EKLER.....	38
EK-1: Etik kurul kararı	38
ÖZGEÇMİŞ	39

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

Ago2	: Angonauce 2
APUD	: Amin prekürsör uptake.dekarboksilasyon
ATA	: American Thyroid Association
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
miRNA	: Mikro RNA
miRSNP	: Mikro RNA tek nükleotid polimorfizmi
MTK	: Medüller tiroid kanseri
ORF	: Open reading frame
ÖBA	: Önemi belirsiz atipi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PTK	: Papiller tiroid kanseri
RAR β	: Retinoik asit reseptörü β
RISC	: RNA indüklenmiş susturma kompleksi
RNA	: Ribonükleik asit
rtPCR	: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
Tg	: Tiroglobulin
TIRADS	: Thyroid Image Reporting and Data System
TPO	: Tiroid peroksidaz
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSHR	: Tiroid stimulan hormon reseptörü
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Mikro RNA sentezi ve nükleus dışına taşınması.....	11
Şekil 2.2. Mikro RNA aracılı protein sentez inhibisyonu.....	12
Şekil 4.1. miRNA ekspresyonlarının patoloji sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	23



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Tiroid Nodüllerinin ultrasonografik özelliklerine göre malignite risk tahminleri	6
Tablo 2.2. İİAB sonucuna göre öngörülen ve patoloji sonucuna göre gösterilen gerçek malignite risklerinin karşılaştırılması	7
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	17
Tablo 4.2. İİAB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	18
Tablo 4.3. İİAB sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması ve yüzdeleri....	18
Tablo 4.4. ATA kılavuzuna göre tiroid nodüllerinin malignite risk tahminleri ve hastaların bulunan malignite oranları	19
Tablo 4.5. Tiroid nodüllerinin TIRADS sonuçları ve hastaların benign ve malign oranı.....	20
Tablo 4.6. Malign hastaların tümör özellikleri.....	20
Tablo 4.7. Patoloji sonuçlarına göre hasta sayısı ile cinsiyet ve yaşın dağılımı	21
Tablo 4.8. Tiroid Nodüllerinin USG özellikleri ile postoperatif patoloji sonuçlarının karşılaştırılması	22
Tablo 4.9. miRNA ekspresyon seviyeleri ile malign hastaların tümör çapı, lenf nodu metastazı varlığı ve kapsül invazyonu varlığı karşılaştırılması	24

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Farklı tipteki tiroid kanserlerinde miRNA'ların potansiyel terapötik etkilerinin belirlenmesine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak Türk popülasyonuna ait değişimlerin incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca, miRNA'lar ile hedefledikleri genlerin ekspresyon seviyelerinde değişimlerin analiz edildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Bu kapsamda mevcut çalışmada, malign, benign ve önemi belirsiz atipi tiroid hastalarında miRNA seviyelerindeki değişimlerin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi birimine 2018 Haziran-2022 Ocak tarihleri arasında başvurmuş tiroid nodülü olan 18-75 yaş aralığında toplam 63 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu çalışması için benign nodül olan hastalar kullanıldı. Hastaların rutin takipleri sırasında rutin hemogram ve biyokimya tüplerinden kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 1500 g'de 10 dk boyunca santrifüj edilerek serumları elde edildi. Deneyler gerçekleştirilinceye kadar örnekler -80°C'de saklandı. Örnekler ilk önce RNA izolasyonuna alındı. Daha sonra RNA'dan cDNA analizi yapıldı. Son aşamada real time PCR yapılarak miRNA 146b ve miRNA 155 seviyelerine bakıldı.

BULGULAR: Yapılan çalışmamızın sonucunda toplam 63 hastanın verileri incelendi ve bu hastalardan 37'sinin patolojisi benign, 26'sının patolojisi malign olarak raporlandı. Mikro RNA düzeyleri karşılaştırıldığında benign hastalara kıyasla miRNA 146b düzeyinin malign hastalarda 8,08 kat arttığı ($P<0,001$); miRNA 155 düzeyinin 1,88 kat arttığı gözlemlendi ($P<0,001$).

SONUÇ: Tiroid kanseri en sık tanı konulan endokrin malignitedir. Benign tiroid hastalıklarının toplumda çok sık görülmesi benign ile malign tiroid nodülü ayrımını yapmanın zorunluluğunu getirmektedir. Tiroid nodülü tanısı alan hastalara poliklinik takibinden ameliyata kadar uzayan geniş bir skalada yaklaşılmaktadır. Bu nedenle tiroid nodülü saptandıktan sonra malignite için öngörude bulunan biyokimyasal veriler önem arz etmektedir. Çalışmamızda miRNA düzeylerinin tiroid nodüllerinin malignite potansiyellerini araştırmada önemli belirteçler olabileceği gösterilmiştir. Özellikle benign ve malign ayrımı yapılamayan nodüller için yüksek hasta sayısının olduğu ileri düzey çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: miRNA, tiroid kanseri, tiroid nodülü

ABSTRACT

Investigation of the correlation of changes in miRNA expression levels with tumor biology in thyroid nodules and malignities

AIM: Various studies are available to determine the potential therapeutic effects of miRNAs in different types of thyroid cancers, including papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, anaplastic thyroid cancer, and medullary thyroid carcinoma. However, no study examining the changes in the Turkish population has been found. In addition, the number of studies analyzing changes in the expression levels of genes they target with miRNAs is limited. In this context, the current study aimed to analyze the changes in miRNA levels in patients with malignant, benign, and atypia of uncertain significance.

MATERIALS AND METHODS: In this study, a total of 63 patients between the ages of 18-75 with thyroid nodules who applied to the General Surgery unit of Sakarya University Training and Research Hospital between June 2018 and January 2022 were included in the study. Patients with benign nodules were used for the control group study. During the routine follow-up of the patients, blood samples were taken from routine hemogram and biochemistry tubes. The blood samples taken from the patients were centrifuged at 1500 g for 10 minutes and their serums were obtained. The samples were stored at -80°C until the experiments were performed. Samples were first taken for RNA isolation. Then cDNA analysis from RNA was performed. In the last step, real time PCR was performed and miRNA 146b and miRNA 155 levels were checked.

RESULTS: As a result of our study, the data of a total of 63 patients were analyzed. The pathology of 37 of these patients was reported as benign, and the pathology of 26 of them was reported as malignant. When micro RNA levels were compared, miRNA 146b level increased 8.08 times ($p<0,001$) in malignant patients compared to benign patients; It was observed that miRNA 155 level increased 1.88 times ($p<0,001$).

CONCLUSION: Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. The high prevalence of benign thyroid diseases in the population necessitates the distinction between benign and malignant thyroid nodules. Patients diagnosed with thyroid nodules are approached on a wide scale ranging from outpatient follow-up to surgery. For this reason, biochemical data predicting malignancy after the detection of a thyroid nodule is important.

Keywords: miRNA, thyroid cancer, thyroid nodule.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MikroRNA'lar (miRNA), hücre içi durumların planlanmasında rol alan moleküllerdir. Bir miRNA protein kodlanmasına neden olmaz ancak protein kodlanması sürecinin regülasyonunu sağlar. Her bir miRNA hedef mRNA'yı tanır ve onun üzerinden protein üretimini düzenler. mRNA bozulmasını tanımlayan miRNA protein translasyonunun inhibisyonunu sağlar. Bu özellikleri de miRNA'ları hücre işlevlerinin düzenlenmesinde önemli hale getirir. miRNA'ların hücre çoğalması ve apoptozda görev aldıkları da bilinmektedir bu da kanserle ilişkilendirilebilirliklerini gösterir. Meme kanseri, hematolojik maligniteler, kraniyal tümörler, hepatosellüler kanser, tiroid kanseri ile akciğer kanserinde miRNA seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (Lu J ve ark., 2005).

Papiller tiroid kanseri (PTK), anaplastik tiroid kanseri, tiroid folliküler karsinomunda miRNA seviyelerinde değişiklik olmaktadır (Lodevijk L ve ark., 2012). miRNA-155 ve miRNA-146b seviyelerinin tiroid kanserlerinde seviyesinin arttığı gösterilmiştir. miRNA-146b tiroid kanserinde tümör agresivitesi ve prognozla ilişkilendirilmiştir (Ramírez-Moya J ve ark., 2018).

Biz bu çalışmada benign tiroid nodülleri, önemi belirsiz atipi olarak değerlendirilen tiroid nodülleri ve malign tiroid nodülleri olan hastalardaki miRNA 146b ve miRNA 155 ekspresyon düzeylerini karşılaştırmayı ve sonuçlarını postoperatif patolojik tanı ve klinikopatolojik özellikler ile korelasyonunu araştırmayı amaçladık. Hipotezimiz ince iğne biyopsisi ile önemi belirsiz atipi çıkan olgularda bakılan serum miRNA düzeylerinin tiroid nodülünün malignite potansiyelini belirlemede prediktif olup olmadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Embriyolojik yaşamda ilk oluşan endokrin bez tiroiddir. 24. günde belirmeye başlar. Tiroid folliküler hücreleri primitif farenksten; parafolliküler C hücreleri de 4. brankial poş nöroekodermal orijinli ultimobronşial cisimlerinden köken almaktadır (Mansberger ve ark.,1993).

Primitif farenksten köken alan kısım daha büyük olan median tiroidi, nöral krestten köken alan kısım da rudimenter lateral tiroidi oluşturmaktadır. 5. haftada parafolliküler C hücreleri de tiroid primordiumuna katılmış olur. İntrauterin 7. haftaya kadar erişkindeki normal yeri olan trakea önüne yerleşmiş olur. 10. haftada folliküller oluşmaya, 12. haftada da iyod tutup kolloid üretmeye başlar. Yaklaşık 13. haftada serumda tiroid stimulan hormon (TSH) ölçülebilir hale gelir. Doğumdan 1 ile 2 hafta sonrasında da tiroid hormonları erişkinle benzer düzeylere ulaşır (Kristen, 2000). Tiroid ve paratiroid gelişimi üzerinde homeobox genleri etkilidir. PAX8 geni de kaskaddaki önemli genlerdendir. HOXB3 ve HOXA3 genlerinin tiroid transkripsiyon faktörleri 1 ve 2'nin aktivasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Bu genlerin sayesinde tiroglobulin (Tg), tiroid stimulan hormon reseptörü (TSHR), tiroid peroksidaz (TPO) üretimi aktive olmaktadır (De Felice ve Di Lauro, 2004).

2.2. Tiroid Bez Anatomisi

Trakeanın önünde ve krikoid kıkırdakla suprasternal çentik arasında bulunmaktadır. Tiroid sol lob, sağ lob, piramidal lob olarak 3 bölümden oluşmaktadır. Tiroid lobülleri lobları oluşturur ve üzerini sıkıca saran gerçek bir kapsül bulunmaktadır. Daha sonra da sırasıyla derin servikal fasya ve en dışta da yine bir kapsül bulunmaktadır (Mohebbati ve Shaha, 2012). 12-20 gram ağırlığındadır. Uzunluğu yaklaşık 4,5 cm; genişliği yaklaşık 2 cm; derinliği de yaklaşık olarak 1-1,5 cm arasındadır. Zengin bir damarsal ağı bulunmaktadır (Laios ve ark., 2019).

2.3. Tiroid Bez Histolojisi

Tiroid bezi folliküllerden oluşmaktadır. Folliküller yaklaşık 30 mikrometre çapında ortasında kolloid bulunan yapılardır. Kolloidin etrafında folliküler hücreler bulunmaktadır. Tiroidde daha az oranda da parafolliküler hücre grupları ile oksifilik (Hurthle) hücreler bulunur.

Folliküler hücre TSH etkisi altında salgı yapar ve tiroid hormonlarının üretilmesini sağlar. Parafolliküler hücreler nöroektoderm kaynaklıdır ve ultimobronkial gövdeden köken almaktadırlar. Yoğun olarak parafolliküler hücreler üst polde yerleşmişlerdir. Parafolliküler hücreler TSH etkisinde değildir ve tirokalsitonin salgılamaktadırlar. Oksifilik hücreler ise serotonin depolamaktadırlar.

2.4. Tiroid Fizyolojisi

Tiroidde üretilen hormonlar TSH ile kontrol edilmektedir. Tiroidde üretim sonucunda %90 oranında T4 oluşur. T3 periferde T4'ün dönüşümüyle meydana gelmektedir (Mullur ve ark., 2014). Tiroid hormon üretimi iyot bağımlıdır. Tiroid hormonları metabolizma hızını artırmaya yönelik çalışmaktadır. Artan tiroid hormon seviyeleri; oksijen tüketimini artırır, insulin duyarlılığının artmasına neden olmaktadır, protein sentez ve yıkımını artırır (Alkamade, 2010).

Parafolliküler hücrelerden ise kalsitonin salınmaktadır. Kalsitonin plazma kalsiyum miktarının artırılmasında görev almaktadır.

2.5. Tiroid Hastalıkları

Tiroid bezinde en fazla görülen hastalık grubu tiroid nodülleridir. (Wong ve ark., 2010). Tiroid nodülleri insidental olabileceği gibi hastada semptoma da neden olabilirler. Nodül yapısı; kistik, solid veya karışık yapıda olabilmektedir (Dean ve Gharib, 2008). Tiroid nodülleri hormon üretilip üretilmemesine göre fonksiyone ya da nonfonksiyone olarak sınıflandırılmaktadır (Wu, 2020). Klinikte karşılaşılan hastaların büyük çoğunluğu nonfonksiyone nodüllerdir.

Tiroid nodülleri saptandıktan sonra çok geniş tanı yelpazesi bulunmaktadır.

Tiroid nodülleri;

- Benign guatr
- Hemorajik kist
- Fokal tiroidit
- Folliküler adenom
- Folliküler tiroid karsinomu
- Papiller tiroid karsinomu
- Hurthle hücreli karsinom
- Medüller tiroid karsinomu
- Kötü diferansiye tiroid karsinomu
- Anaplastik tiroid karsinomu
- Primer tiroid lenfoması
- Metastatik nodüller

şeklinde karşımıza çıkabilir (Fisher ve Perrier, 2018).

Tiroid nodülü saptandıktan sonra anamnez ile fizik muayene beraberinde tiroid fonksiyon testleri sonra da görüntüleme yapılması aşamaları takip edilmelidir (Pemayun, 2016).

Hastaların ilk değerlendirilmesinde cinsiyet, yaş, aile öyküsü, eksternal radyoterapi öyküsü sorgulanmalıdır. Nodülde hızlı boyut artışı, ses kısıklığıyla nefes darlığı gibi ek semptomlara neden olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır (Khan ve ark., 2012). Çocukluk ve genç erişkinlik döneminde saptanan nodüllerde ve erkeklerde saptanan nodüllerde malignite potansiyeli daha yüksek bulunmuştur. Hastalar muayene edilirken tiroid bezinin ve nodülün büyüklüğü, kıvamı, etraf dokuya fikse olup olmaması kaydedilmelidir (Replinger ve ark., 2008). Aynı zamanda tiroid dokusu ile

birlikte servikal lenf nodları da muayene edilmelidir. Büyük, etraf dokuya fikse, ses kısıklığı ile nefes darlığı gibi semptomlara sahip, lenfadenopatinin (LAP) eşlik ettiği durumlar maligniteyi düşündürmektedir (Alexander ve Cibas, 2022). Bununla birlikte sessiz, tiroid içinde yıllardan beri mevcut nodüllerin de malign çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastanın anamnez, fizik muayeneleri sonrası laboratuvar testleri istenmelidir. Tiroid nodülü saptanan kişilerde ilk istenmesi gereken tetkik TSH olmaktadır. TSH düzeyi belirlendikten sonra hipotiroidi ya da hipertiroidi varlığına göre ek tetkikler istenir. Serum tiroglobulin düzeyi kanser taraması olarak kullanılmamaktadır. Tg seviyesi çoğu tiroid hastalığında artabilmektedir, bu yüzden spesifik değildir. Tg düzeyi klinik rutinde kanser hastalarında postoperatif takipte tercih edilmektedir (Lee ve ark., 2012). Kalsitonin seviyesi rutinde istenilmemektedir. Belli durumlar varlığında; medüller tiroid kanseri (MTK) şüphesinde, biyopsi tekrarlanmasına rağmen tanı koyulamamışsa, Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) 2 sendromu varlığında kalsitonin seviyesine bakılmaktadır. Kalsitonin medüller tiroid kanseri açısından önemli yer tutmaktadır.

Tiroid nodülü insidental olarak saptanan veya nodül şüphesi bulunan hastalardan tiroid ultrasonografisi (USG) istenilmektedir. Tiroid USG; nodülün yeri, büyüklüğü, solid-kistik veya süngerimsi yapısını, çevre dokularla ilişkisini, ekojenitesini, kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyonun vafını, sınırlarının düzenli olup olmasını, nodülün kanlanmasını, boyundaki LAP varlığını göstermede yardımcıdır (Tablo 2.1.). USG’de sınırların düzensiz olması, mikrokalsifikasyon varlığı, solid komponentin baskın olması, transvers çapın longitudinal çaptan daha uzun olması ve hipoekojenite tiroid kanseriyle ilişkili bulunmuştur (Kwak ve ark., 2011).

TSH baskılı saptanan hastalara USG yanında sintigrafi de önerilmektedir (Hegedüs, 2004). Sintigrafide nodülün fonksiyonuna bakılmaktadır. Tiroid nodülü fonksiyone olarak saptandıysa ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önerilmez. Fonksiyone nodüllerin genellikle benign oldukları gösterilmiştir. Eğer nodül nonfonksiyone ise %5 malignite riski taşımalarından dolayı İİAB önerilmektedir (Moon ve ark., 2011).

Tiroid İİAB benign durum ve malign durum ayrımı yapmada altın standarttır (Tablo 2.2.). Doku tanısı nodül saptanan her hastaya önerilmemektedir. Tiroid USG’de şüpheli görünümü olan ve özellikle nodül çapı 1 cm’den daha fazla olan hastalara İİAB önerilmektedir (Carmeci ve ark., 1998). Öte yandan hastanın aile öyküsü mevcutsa, boyunda LAP saptanmışsa ve nodül özellikleri maligniteyi destekler nitelikteyse 1 cm’nin altında da İİAB yapılabilmektedir. USG eşliğinde İİAB’nin, palpasyon eşliğinde yapılan İİAB’ye oranla yanlış negatiflik oranı daha düşüktür (Danese ve ark., 1998).

Tablo 2.1. Tiroid Nodüllerinin ultrasonografik özelliklerine göre malignite risk tahminleri (Haugen ve ark., 2016’dan kullanılmıştır).

Ultrasonografi	Ultrasonografide Nodülün Özellikleri	Malignite Riski (%)	İİAB İçin Sınır Değeri (En Büyük Nodül Boyutu)
Yüksek Şüpheli	Solid,hipoeoik veya parsiyel kistik nodülün solid hipoeoik komponentiyle birlikte; düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon açısından, boyunun enden daha uzun, çevre kalsifikasyonları, ekstratiroidal uzanım bulgusu olması	70-90	>1 cm ise İİAB
Orta Derece Şüpheli	Mikrokalsifikasyon olmadan düzenli sınırlı hipoeoik solid nodül, boyu enden daha uzun, ekstratiroidal yayılım bulgusu	10-20	>1 cm ise İİAB
Düşük Şüpheli	Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, boyu enden daha uzun biçim ile ekstratiroidal uzanım bulgusu olmadan izoeoik ve hipoeoik solid nodül veya ekzantrik solid alanları bulunduran parsiyel kistik nodül	5-10	>1,5 cm ise İİAB
Çok Düşük Şüpheli	Yüksek, orta veya düşük şüphe örneklerinde tarif edilen ultrasonografik özelliklere sahip olmayan süngerimsi veya parsiyel kistik nodüller	<3	>2 cm ise İİAB düşünülebilir ancak takip etmek de mümkün
Benign Bulgular	Saf kistik nodül	<1	İİAB bu aşamada önerilmez

Tablo 2.2. İİAB sonucuna göre öngörülen ve patoloji sonucuna göre gösterilen gerçek malignite risklerinin karşılaştırılması (Cibas ve ark., 2009'dan kullanılmıştır).

Diagnostik Kategori	BETHESDA Sınıflamasına Göre Tahmin Edilen Malignite Riski (%)	Cerrahi Olarak Çıkarılan Nodüllerin Gerçek Malignite Riski(%)
Tanısal olmayan / Yetersiz	1 - 4	20
Benign	0 - 3	2,5
Önemi Belirsiz Atipi	5 - 15	14
Foliküler Neoplazi	15 - 30	25
Malignite Şüphesi	60 - 75	70
Malign	97 - 99	99

İİAB sonrası tanısal olmayan patoloji sonucunda malignite şüpheli olgular hariç minimum 3 aylık bekleme süresini takiben İİAB tekrarı önerilmektedir (Moon ve ark., 2012). Hastada ultrasonografik olarak malignite şüphesi olması halinde 3 ay beklenilmeden İİAB tekrarı yapılabilir.

İİAB sonucu benign hastalarda nodül 4 cm'den küçük ise ek girişime gerek duyulmamaktadır. Ancak nodülün 4 cm'yi geçtiği hasta gruplarında İİAB güvenilirliği tartışmalıdır (Puñales ve ark., 2008).

Biyopsisi önemi belirsiz atipi (ÖBA) gelen hastalarda karar vermek hasta seçimine bağlı olarak değişebilmektedir. İİAB sonucu ÖBA olarak raporlandıktan sonra yeniden İİAB alınması halinde 2. sonuç da ÖBA olarak raporlanabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ilk İİAB tanısı ÖBA olan hastalarda malignite oranı %41; 2. İİAB sonucu da ÖBA gelen hastalarda malignite oranı %43, ÖBA sonrası alınan ikinci İİAB sonucunda benign gelen hastalarda malignite oranı %29 olarak gösterilmiştir (VanderLaan ve ark., 2011). Hastanın malignite kuşkulu anamnez olması, fizik muayene ve bunlarla birlikte USG raporu varsa ilk sitoloji sonucu ÖBA alındıktan sonra cerrahi kararı verilebilir. İlk sitolojisi ÖBA gelen ancak maligniteden hastanın anamnezi sonrasında fizik muayenesi ve USG raporu olmak üzere uzak durulan hastalarda yine hasta ile konuşularak İİAB tekrarı ve yakın takip seçenekleri denenebilmektedir. Foliküler neoplazm olarak raporlanan İİAB sonuçlarından sonra da moleküler test yapılamıyorsa cerrahi uygulanabilmektedir (Goldstein ve ark., 2002).

İİAB sonucu malignite şüpheli gelen hastalarda USG bulguları şüpheli, anamnez ile fizik muayenede malignite kuşkusu varsa hasta malign sitoloji sonucu var gibi kabul edilip cerrahi işlem uygulanır (Mehta ve ark., 2013).

2.6. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin kanserdir. Kadınlarda daha çok görülmektedir. Tiroid nodülü saptanan hastaların %5'inde malignite bulunmaktadır (Durante ve ark., 2018).

Tiroid dokusunda kaynaklandığı yapıya göre farklılık göstermektedir. Tiroid folliküler hücrelerinden kaynaklanan kanserleri diferansiye tiroid kanseri olarak tanımlanmaktadır. Tiroid parafolliküler hücrelerinden kaynaklanan kanserleri medüller tiroid kanseri (MTK) tanımlanmaktadır. Diferansiye tiroid kanserleri; iyi diferansiye grupları kapsar ve tiroid papiller kanseri (PTK) ile tiroid folliküler kanseri (FTK) bu tanıma uymaktadır. Undiferansye tiroid kanserleri de MTK ve anaplastik tiroid kanseri gruplarını kapsar. MTK ailesel ya da sporadik olabilmektedir. Anaplastik kanserin prognozu oldukça kötüdür ancak PTK ve FTK yavaş büyür ve prognozu oldukça iyidir (Pelizzo ve ark., 2004).

2.6.1. Papiller tiroid kanseri

Tiroid kanserlerinden PTK en sık görülen grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm alt gruplar içinde %80'lik kesimi oluşturmaktadır. Servikal lenf nodlarına metastaz yapabilmektedir. Prognozu iyi seyretmektedir. Radyasyon maruziyeti ile ilişkisi en net ortaya konan kanserlerden biridir. Aile öyküsü olanlarda papiller tiroid kanseri riski yaklaşık 10 kat artmaktadır. PTK, %5 ailesel olarak görülmektedir. PTK en sık görülme zamanı 4. dekad olmaktadır (Pellegriti ve ark., 2013). Servikal lenf nodlarına yayılım sıktır ancak bununla birlikte hematolojik metastaz da yapabilmektedir. Tanı anında vakaların %10'u metastazla karşımıza çıkmaktadır.

2.6.2. Folliküler tiroid kanseri

Tüm tiroid kanserlerinin içerisinde FTK %10 hasta grubunu kapsamaktadır. En sık 6. dekada görülmektedir. Tanı koyulduğu anda %10-20 hastada metastaz

saptanmaktadır. En sık metastazı akciğer ve kemiklere olmaktadır. Hastaların %5-10 kadarında lenf nodu metastazı bulunmaktadır. FTK tipik olarak tiroid etrafı kas dokusuna ve trakeaya invazyon göstermektedir. İyot eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör I131 uptake yapmaktadır. Mortalitesi PTK'ya göre daha yüksek olarak gösterilmiştir. Minimal invaziv formu daha az mortal seyretmektedir ve folliküler adenomdan ayırt edebilmek için kapsül yada damar invazyonu gösterilmesi gerekmektedir (Suliburk ve Delbridge, 2009). Yaygın invaziv formu ise daha mortal seyretmektedir ve belirgin bir damar invazyonu ile birlikte ekstratiroidal yayılım göstermektedir.

2.6.3. Medüller tiroid kanseri

Medüller tiroid kanseri, tiroidin parafolliküler C hücrelerinden orijinlenip gelişmektedir. Tiroidin tüm kanserleri içinde %5-10 görülme sıklığına sahiptir. Tiroid nodülü saptanan hastaların %1-2'sinde MTK saptanmaktadır (Niccoli-Sire ve Conte-Devolx, 2007). Sporadik ya da ailesel olabilmektedir. Çoğunlukla sporadik olarak görülmektedir ve görülme sıklığı 40 yaşın üzerinde artmaktadır. Ailesel olan formu MEN2 sendromuyla ilişkilidir ve daha genç yaşlarda görülmektedir (Wohllk ve ark., 2010). Sporadik form genellikle unilateral ve soliterdir ancak ailesel form bilateral ve multiple odaklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Parafolliküler C hücrelerinin tiroid içindeki konumu nedeni ile genellikle bezin üst $\frac{2}{3}$ kesiminde yer almaktadır. Tanıda karsinoembriyjenik antijen ve kalsitonin yardımcıdır (Mendelsohn, G. ve ark., 1984). Kalsitonin negatif olarak boyanan tümörlerde MTK tanısı gözden geçirilmelidir. Tanı anında hastalar %7-17 oranla metastatik olarak karşımıza çıkmaktadır (Maia ve ark., 2014).

2.6.4. Anaplastik tiroid kanseri

Anaplastik tiroid kanseri, tiroidin tüm kanserleri içinde %1,7'lik bir kısmı oluşturmaktadır. Nadir görülmesine karşın mortalitesinin %50'lere çıkması nedeni ile önemli bir yere sahiptir (Dijkstra ve ark., 2007). 55 yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır. Ekstratiroidal yayılım ve invazyon yaygın olarak görülmektedir. Tanı anında genellikle rezeksiyona uygun değildir. Hastaların yaşam beklentisi 2 yıldan az olmaktadır (Sherman ve ark., 2007).

2.6.5. Primer tiroid lenfoması

Tiroidin primer lenfoması tüm lenfomalar içinde yaklaşık %2 ile %7'lik kesimi oluşturmaktadır. Tiroid maligniteleri içinde de primer tiroid lenfoması yaklaşık %5'lik grubu oluşturmaktadır. Tiroidin primer lenfoması Non-Hodgkin ve B hücreli lenfomalardan meydana gelmektedir (Freeman ve ark., 1972). Hashimoto tanılı hastalarda primer tiroid lenfoması görülme sıklığı daha yüksek olmaktadır (Pedersen ve Pedersen, 1996).

2.6.6. Tiroid kanseri tedavisi

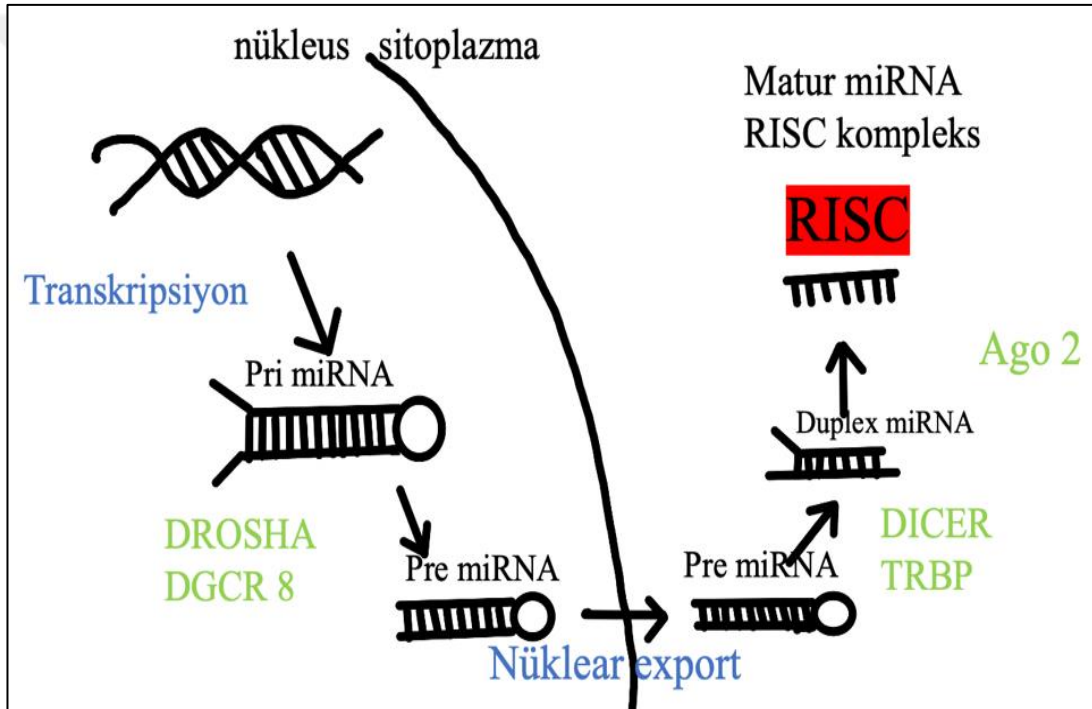
Tiroid kanseri tedavisinde tedavi planını belirleyen faktörler; tümörün büyüklüğü, lenf nodu metastazının varlığıyla uzak metastaz varlığı olmaktadır. Tümör boyutu 4 cm'den fazla, lenf noduna ya da uzak organa metastazı olan hastalarda bilateral total tiroidektomi önerilmektedir. Lenf nodu metastazının olduğu bilinen veya metastaz şüphesi olan hastalara santral ve gereğinde lateral lenf nodu diseksiyonu da prosedüre ek olarak yapılmaktadır. Tümörü 1-4 cm arasında ve lenf nodu metastazsız hastalarda lobektomi veya bilateral total tiroidektomi seçenekleri hastaya göre belirlenmektedir. Ailesel tiroid kanseri olanlarda, baş boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü olanlarda, 55 yaşın üzeri hastalarda bilateral total tiroidektomi tercih edilmektedir. Tümör boyutu 1 cm'nin altındaysa ve lenf nodu metastazsız hastalarda lobektomi yeterli görülmektedir (Matsuzu ve ark., 2014).

2.7. Mikro RNA Yapısı

İnsan genomundaki Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) büyük oranda Ribonükleik asite (RNA) kodlanmasına karşın sadece %2'lik kısmı protein translasyonunda görev alır. Geriye kalan ve büyük kısmı oluşturan bölüm uzun yıllar gizemini korusa da miRNA'ların keşfi ile önemi anlaşılmaya başlamıştır. miRNA'lar DNA'dan transkripsiyonla sentezlenir ancak proteine translasyonları gerçekleşmez. Kodlanmayan RNA olarak adlandırılırlar. Hücre içinde gerçekleşen ve hücrenin çoğalmasından apoptozuna kadar geçen süredeki tüm yaşamsal olaylarda düzenleyici olarak rol alırlar. Bir miRNA birden çok mRNA ile ilişkili olabilir, bir mRNA da

birden çok miRNA ile düzenleniyor olabilir. Bu moleküllerin seviyesindeki değişiklikler de çeşitli hastalıkların etiyolojisinde yer alır.

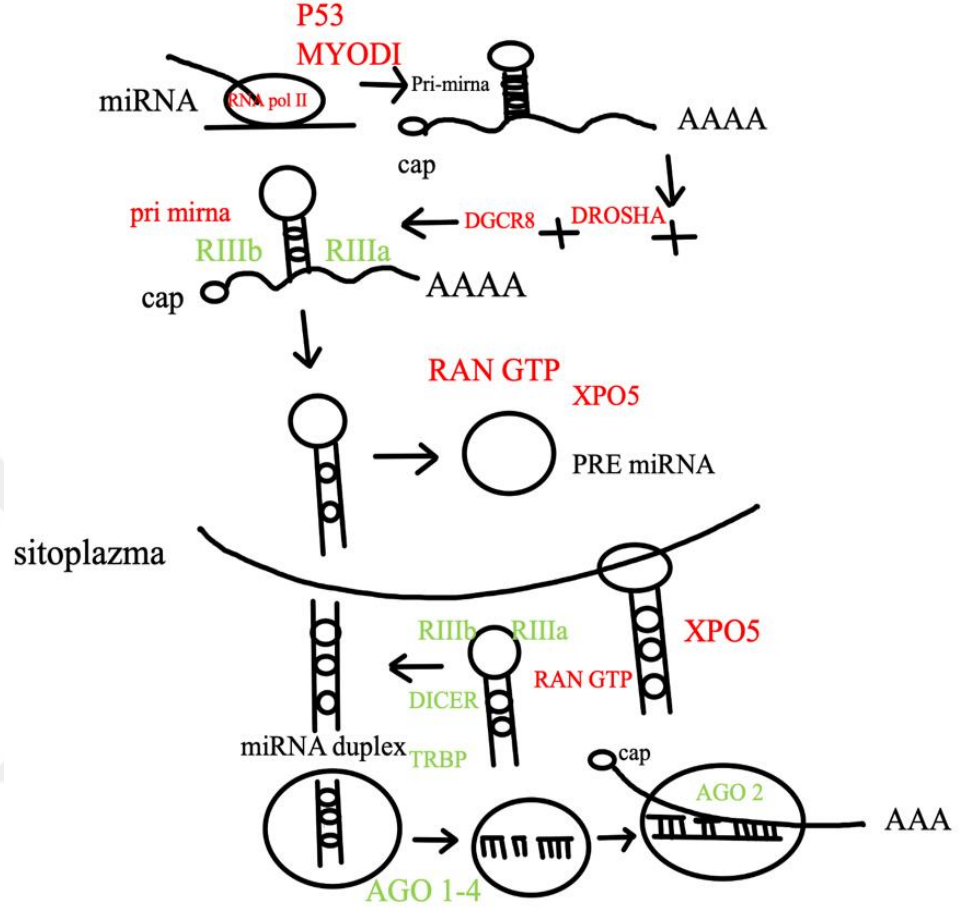
İlk miRNA 1993 yılında Ruvkun ve Ambros tanımlamıştır. İlk tanımlamadan beri binlerce miRNA geni bulunmuştur. miRNA genleri RNA polimerazla RNA'ya yazılır. Bunun sonucunda pri-miRNA oluşur. Pri-miRNA mikroişlemci kompleks yardımıyla pre-miRNA'ya dönüşür. Pre-miRNA da exportin-5 ile sitoplazmaya taşınır. Dicer enzim ve RNA bağlayıcı enzim kompleksi birlikte olgun RNA oluşumunu sağlar (Şekil 2.1.). Sonuç olarak da 20-22 nükleotid uzunluğunda olgun bir miRNA oluşur (Ciebiera ve ark., 2020).



Şekil 2.1. Mikro RNA sentezi ve nükleus dışına taşınması (Saleem ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Mikro RNA sentezlendikten sonra protein translasyonunda görev yapmaz ancak protein sentezinin düzenlenmesinde rol alır (Şekil 2.2.). Olgun bir miRNA bu işlevi için RNA-indüklenmiş susturma kompleksine (RISC) bağlanır ve mRNA'dan protein sentezinin inhibisyonu/direkt mRNAs inhibisyonu ile protein sentezini engellemiş olur (Michlewski ve Cáceres, 2019). miRNA bu inhibisyonu mRNA'nın 3'UTR/open reading frame (ORF) bölgesine bağlanarak gerçekleştirir (Yao ve ark., 2019). 3' UTR bölgesine bağlanmasının sonucunda protein sentezi inhibe edilir. ORF bölgesine

bağlanma sonucunda ise mRNA yıkımı gerçekleşir. mRNA yıkımı Argonaute2 (Ago2) tarafından sağlanır (Chen ve ark., 2019).



Şekil 2.2. Mikro RNA aracılı protein sentez inhibisyonu (Cao ve ark., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.)

2.8. Mikro RNA Kanser İlişkisi

Mikro RNA'ların hücre çoğalması ile diğer yaşamsal faaliyetlerde rol aldıkları bilinmektedir. Kontrolsüz hücre çoğalması diyebileceğimiz kanser de hücre içi regülasyonun bozulduğu durumlarda karşımıza çıkar. Hücre apoptoz ve çoğalmasında etkili olan bu moleküllerin seviyesindeki farklılık da karşımıza hastalık kliniği ile çıkabilmektedir. Sonuç olarak da miRNA'lar kanser biyolojisinde önemli hale gelir. miRNA'ları kodlayan genlerdeki mutasyonlar da buna binaen önem kazanmaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar (miRSNP, tek nükleotid polimorfizmi) miRNA sentez veya mRNA ile olan ilişkisi üzerinde değişikliğe neden olmaktadır (Elton ve ark.,

2013). Literatürde çok sayıda miRSNP bildirilmiştir. Kanseri belirteci olarak veya direkt kanserin tedavisinde bu moleküllerin kullanılması fikri miRSNP'lerin gün geçtikçe daha çok araştırılmasına neden olmaktadır.

Çeşitli miRNA subtiplerinin farklı kanser türlerinde seviyesinde azalma ya da artış saptanmıştır. Meme kanseriyle; miR-155, miR-21, miR-145, miR-125b, miR-221, miR-205, miR-222, miR-206, miR-126, miR-31, miR-200c, miR-106b, miR-335, miR-146a, miR-27a, miR-124-1, miR-100, miR-605, miR-218-2, miR-4293 ilişkili bulunmuştur (Romadhon ve ark., 2021).

Kolorektal kanser ile; miRNA-192, miRNA-21, miRNA-92, miRNA-221, miRNA-222, miRNA-181b, miRNA-183, miRNA-135 ilişkili bulunmuştur (Pidikova ve ark., 2020).

2.9. Mikro RNA Tiroid Kanseri İlişkisi

Tiroid kanseri endokrin maligniteler içinde en çok görülen kanserdir. Bununla birlikte tiroidin benign hastalıklarının da toplumda sık görülmesi, hastaların takipten ameliyata kadar değişen tedavi yelpazesinin olması konuyu daha ehemmiyetli hale getirir. Yapılan çalışmalar miRNA'ların hücre üremesi, farklılaşması ve hücrenin kaybında önemli olduklarını göstermiştir, bu hasta gruplarında artan miRNA alt tipleri tanımlanmıştır (He ve ark., 2005).

Özellikle; miRNA-221, miR-222, miRNA-146b, miRNA-181b'nin tiroid malignitelerinde ekspresyonunun fazlaştığı, kötü prognozu gösterdiği belirtilmiştir (Fuziwara ve Kimura, 2017). miRNA-146b; tümör supresör genlerden biri olan retinoik asit reseptörü β (RAR β)'ya bağlanır ve ekspresyonunu azaltır. miRNA-146b'nin PTK'da ekspresyonunda artış olduğu ve nihayetinde tümör agresivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Li, N. ve ark., 2019). miR-181a-3p, miR-28-5p, miR-1285-5p, miR152-3p, miR-30e-3 seviyelerinin de PTK tanımlı hastalarda azaldığı gösterilmiştir (Le ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Evren ve Örneklem

Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na 2018 Haziran-2022 Ocak tarihleri arasında başvurmuş tiroid nodülü nedeni ile ameliyat edilen hastalar dahil edilmiştir. Hastalardan preoperatif süreçte rutin alınan kan biyokimya ve hemogram tüpleri toplanmıştır. Kan örnekleri santrifüj sonrasında -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2. RNA İzolasyonu

Çalışmaya dahil edilen hastalardan aldığımız kan örnekleri öncelikle RNA izolasyonuna alındılar. RNA izolasyonu için Trizol yöntemi kullanıldı. Hastalardan elde edilen kan numuneleri üzerine öncelikle Trizol, sonrasında 200 µl kloroform ilave edildi. Daha sonra 15 dakika süresince 4 °C'de 12000 rpm'de santrifüj edildi. Bu işlem sonrasında üç faz elde edildi. Üst kısımda bulunan sıvı faz (aqueous), eppendorf tüpüne alındı. Bu yeni elde edilen eppendorf üzerine 500 µl izopropanol eklendi ve inkübe edildi. Daha sonra da 10 dakika süresince 4 °C'de 12000 rpm'de santrifüj edildi. Bunun sonucunda süpernatant atıldı ve pelete %75'lik etanolden 1 ml eklendi ve 5 dakika 7500 rpm'de ve 4 °C'de santrifüj edildi. Tekrardan süpernatant uzaklaştırıldı ve bu kez peletler kurumaya bırakıldı. Kuruyan peletlerin üzerine RNaz içermeyen sudan 30 µl kadar eklendi. Daha sonra 10 dakika 55 °C ısıtıcı blokta bekletildi. Tüm bu aşamalardan sonra RNA'lar çalışmaya hazır olarak -80 °C'de muhafaza edildi. İzole edilen RNA miktarlarının ölçümünde Qubit 4.0 (Invitrogen, ABD) flurometer kullanıldı. 1 µL Qubit RNA BR Reagent ile üzerine eklediğimiz 199 µL Qubit RNA BR Buffer'dan oluşan 200 µL karışım hazırlandı. Oluşan örnek 500 µL hacmindeki Qubit polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tüplerine alındı ve RNA konsantrasyonları belirlendi.

3.3. RNA'lardan cDNA Analizi

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile izole edilen RNA reverse transkriptaz enzimi aracılığıyla complemter DNA'ya dönüştürülebilmektedir. Bu işlem için miRNA All-In-One Cdna Synthesis Kit (ABM, Cat# G898, Made in Canada) kullanıldı. Her örnek için 100 ng alındı ve PCR tüplerine konuldu. Protokol gereğince dNTP Mix (100 mM), dH₂O ve 10X RT Random Primers eklendi. Sonrasında primerlerin bağlanması için PCR cihazında Thermal Cycler (Sensoquest, Almanya) cihazına yerleştirildi ve 5 dakikalık pre-cDNA programında analiz edildi. Daha sonra çıkan örnekler soğuk bloğa alındı ve üzerine 10X RT Buffer ve MultiScribe™ Reverse Transcriptase eklendi. Yeniden PCR cihazına alındı ve 10 dakika 25 °C'de, 60 dakika 42°C'de, 5 dakika 80°C'de ve 15 dakika 4°C'de cDNA programında analiz edildi. Bu reverse transkripsiyon sonrasında elde ettiğimiz cDNA'ların üzerine Nuclease-free H₂O eklendi. Örnekler sonraki aşamaya kadar -20°C' de muhafaza edildi.

3.4. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Günümüzde gen analizi yapmak için en yaygın kullanılan real time PCR (rt-qPCR) yöntemidir. Bu yöntem ile birlikte eş zamanlı PCR ürünleri oluşturulur ve bu ürünlerin miktarına bakılmaktadır. Oluşan PCR ürünleri florasın sinyali ile doğru orantılı olarak artacak şekilde ilişkilendirilmektedir. Florasan işaretleyici taşıyan her sekansa özel problemler kullanılmaktadır. Elde edilen veriler bir grafikte toplanır. Bu grafikte süreç 3 aşamalı olarak görülmektedir. İlk aşamada sinyalde hafif dalgalanma izlenir bu başlangıç aşamasıdır. Bir sonraki 2. aşamada veriler paralel şekilde artar, logaritmik evredir. Sonuncusu ise 3. aşamadır ve veriler platoya ulaşır.

Çalışmamızda tiroid nodülü nedeni ile operasyonu planlanan hastaların kan örneklerinde miRNA 146b ve miRNA 155 seviyelerine bakıldı. Bu miRNA'ların düzeyi konusunda yorum yapabilmek için kontrol olarak da miRNA U6-2 çalışıldı.

Mikro RNA düzeylerinin tayininde mi-RNA 155 için; hsa-miR-155-5p Primers (ABM, Cat. MPH02225, Made in Canada), miRNA 146-b için; hsa-miR-146b-5p Primers (ABM, Cat. MPH01171, Made in Canada), U6-2 için; U6-2 Primers (ABM, Cat. MPH00001, Made in Canada) kullanıldı.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik yapılırken nicel verilerin dağılımı ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Parametrik nicel verilerin analizi için One way Anova testi, nonparametrik nicel verilerin analizi için Krusgal Wallis H testi, kategorik verilerin analizi için ise Ki-Kare testi kullanıldı. Krusgal Wallis H testinde anlamlı fark saptanan değişkenler arasında yapılan ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi kullanıldı ve Bonforoni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi. One Way Anowa testi anlamlı çıkan gruplar arasında hangi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu saptamak için Tukey testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Bu çalışma kapsamında toplamda 63 hastanın verileri incelendi. Hastalardan 23'ünün cinsiyeti erkek (%36,5), 40 hastanın cinsiyeti kadındı (%63,5). Kadın hastaların ortalama yaşı 47; erkek hastaların ortalama yaşı 45 idi (Tablo 4.1). Yaş dağılımı 18 ile 75 arasında değişmekteydi.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)	Ortalama yaş
Kadın	40	63,5	47
Erkek	23	36,5	45
Toplam:	63	%100	

Hastalardan preoperatif süreçte alınan İİAB sonuçlarına göre; benign hasta sayısı 26 (%41,2), malign hasta sayısı 17 (%26,9), malignite şüphesi olarak raporlanan hasta sayısı 10 (%15,8), ÖBA şeklinde raporlanan hasta sayısı 10'du (%15,8). Bu hastalardan preoperatif İİAB sonucu benign hastalar içinde 17'si kadın (%65), 9'u (%35) erkekti. İİAB sonucu malign olan hastalar içinde 8'i (%48) kadın, 9'u (%52) erkekti. İİAB sonucu malignite şüphesi olan hastalar içinde 8'i (%80) kadın ve 2'si (%20) erkekti. İİAB sonucu ÖBA olan hastalar içinde 6'sı (%60) kadın, 4'ü de (%40) erkekti (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. İİAB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

İİAB Sonucu	Cinsiyet	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
İİAB Benign	17 kadın (%65)	26	%41,2
	9 erkek (%35)		
İİAB Malignite Şüphesi	8 kadın (%80)	10	%15,8
	2 erkek (%20)		
İİAB ÖBA	6 kadın (%60)	10	%15,8
	4 erkek (%40)		
İİAB Malign	8 kadın (%48)	17	%26,9
	9 erkek (%52)		
TOPLAM:	63	63	%100

Preoperatif süreçte yapılan İİAB sonuçları ve patoloji sonuçları karşılaştırıldı. İİAB sonucu benign olan 26 hastanın 23'ünün patolojisi benign (%88,4), 3'ünün maligndi (%11,6). İİAB sonucu malign olan 17 hastanın 2'sinin patolojisi benign (%11,8), 15'inin maligndi (%88,2). İİAB'si ÖBA 10 hasta içinden 9'unun patolojisi benign (%90), 1'inin maligndi (%10). İİAB'si malignite şüpheli 10 hastanın 3'ünün patolojisi benign (%30), 7'sinin maligndi (%70) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İİAB sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması ve yüzdeleri

İİAB	Patoloji	
	Benign(%)	Malign(%)
Benign	23 (%88,4)	3 (%11,6)
Malign	2 (%88,2)	15 (%11,8)
ÖBA	9 (%90)	1 (%10)
Malignite Şüphesi	3 (%30)	7 (%70)
Toplam	37 (58,7)	26 (%41,3)

American Thyroid Association (ATA) kılavuzuna göre hastaların tiroid nodüllerinin malignite risk değerlendirilmesi yapıldı. Tüm hastaların içinde 7 hastanın USG verilerine ulaşamadı; bu hastalardan 5'inin patoloji sonucu benign, 2'sinin patoloji

sonucu maligndi. USG sonucunda ATA kılavuzuna göre tahmini malignite riski %70-90 olan hasta sayısıysa 19'du bu hastaların 2'sinin postoperatif patoloji sonucu benign (%10,53); 17'sinin maligndi (%89,47). Tahmini riski %60-75 olarak belirlenen hasta sayısı 1'di, bu hastanın patoloji sonucu maligndi (%100). Tahmini riski %10-20 olarak belirlenen hasta sayısı 3'tü; bu hastalardan 2'sinin patoloji sonucu benign (%66,66), 1'inin patoloji sonucu maligndi (%33,33). Tahmini riski %5-10 olarak belirlenen hasta sayısı 22'ydi; bu hastaların 18'inin patoloji sonucu benign (%82), 4'ünün patolojisi maligndi (%18). Tahmini riski <%3 olarak belirlenen hasta sayısı 8'di; bu hastaların 7'sinin patolojisi benign (%87,5), 1'inin patolojisi maligndi (%12,5). Tahmini riski <%1 olarak belirlenen hasta sayısı 3'tü, tümünün patolojisi benigndi (%100) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. ATA kılavuzuna göre tiroid nodüllerinin malignite risk tahminleri ve hastaların bulunan malignite oranları

USG'ye Göre Tahmini Malignite Riski	Hasta Sayısı	Benign/Malign Oranı Malignite Yüzdesi
%70-90	19	2/17 (%89,47)
%60-75	1	0/1 (%100)
%10-20	3	2/1 (%33,33)
%5-10	22	18/4 (%18)
<%3	8	7/1 (%12,5)
<%1	3	3/0 (%0)

Hastaların USG raporları Thyroid Image Reporting and Data System (TIRADS) sınıflamasına göre değerlendirilip patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. 3 hastanın preoperatif USG sonucunun TIRADS değerlendirilmesine uygun olmadığı görüldü. TIRADS 0 olarak değerlendirilen 4 hasta vardı; bunların 3'ünün patolojisi benign (%75), 1'inin patolojisi maligndi (%25). TIRADS 1 olarak değerlendirilen 4 hasta vardı, bunların tümünün patolojisi benigndi (%100). TIRADS 2 olarak değerlendirilen 8 hasta vardı; bunların 7'sinin patolojisi benign (%87,5); 1'inin patolojisi maligndi (%12,5). TIRADS 3 olarak değerlendirilen 12 hasta vardı; bunların 9'unun patolojisi benign (%75), 3'ünün patolojisi maligndi (%25). TIRADS 4 olarak değerlendirilen 18 hasta vardı; bunların 11'inin patolojisi benign (%61,2), 7'sinin patolojisi maligndi

(%38,2). TIRADS 5 olarak değerlendirilen 14 hasta vardı; bunların 1'inin patolojisi benign (%7,2), 13'ünün patolojisi maligndi (%92,8) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tiroid nodüllerinin TIRADS sonuçları ve hastaların benign ve malign oranı

TIRADS	Hasta Sayısı	Benign/Malign Oranı Malignite Yüzdesi
TIRADS Hesaplanamadı	3	2/1
0	4	3/1 (%25)
1	4	4/0 (%0)
2	8	7/1 (%12,5)
3	12	9/3 (%25)
4	18	11/7 (%38,2)
5	14	1/13 (%92,8)

Çalışma grubumuzda 26 hastanın patoloji sonucu maligndi. Bu hastaların ortalama tümör çapı 1,58 cm idi. En büyük tümörün çapı 5 cm, en küçük tümörün çapı 0,6 cm idi. 26 hastadan 6'sının kapsül invazyonu vardı (%23,1), 20'sinin kapsül invazyonu yoktu (%76,9). 26 hastanın 6'sında lenf nodu metastazı saptanırken (%23,1) diğer 20 hastada lenf nodu metastazı saptanmadı (%76,9) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Malign hastaların tümör özellikleri

Tümör çapı	Ortalama=1,58 cm En küçük=0,6 cm En Büyük=5 cm
Kapsül invazyonu	var=6 hasta yok=20 hasta
Lenf nodu metastazı	var=6 hasta yok=20 hasta
n=26	

4.2. Hastaların Tanımlayıcı Verilerinin Postoperatif Patoloji Verileri ile Karşılaştırılması

Hastaların %58,7'sinin (37) postoperatif patolojisi benign, %41,3'ünün (26) postoperatif patolojisi maligndi. Benign hasta grubunun 25'i kadın (%67,5), 12'si erkekti (%32,5). Malign hasta grubunun 15'i kadın (%57,6), 11'i erkekti (%42,4). Cinsiyet dağılımı ve malignite arasında ilişki saptanmadı ($p=0,423$) (Tablo 4.7).

Postoperatif benign patolojisi olan 37 hastanın yaş ortalaması 46,9'du. Benign hastalardan en küçük yaş 20, en büyük yaş 75'ti. Postoperatif malign patolojisi olan 26 hastanın yaş ortalaması 44,9'du. Malign hastalardan en küçük yaş 18 ve en büyük yaş 72'ydi. Yaş ile malign patoloji arasında ilişki saptanmadı ($p=0,588$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Patoloji sonuçlarına göre hasta sayısı ile cinsiyet ve yaşın dağılımı

Patoloji Sonucu	Benign Sayı(n) Yüzde (%)	Malign Sayı(n) Yüzde (%)	p
Cinsiyet			
Kadın	25 (%67,5)	15 (%57,6)	0,423
Erkek	12 (%37,5)	11 (%42,4)	
Yaş	Ortalama=46,9 Ortanca=45,0 En küçük=20,0 En büyük=75,0	Ortalama=44,9 Ortanca=44,0 En küçük=18,0 En büyük=72,0	0,588

Çalışmamıza dahil edilen hastaların preoperatif süreçte yapılan ultrasonografik özellikleri ve postoperatif patoloji sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. ATA kılavuzuna göre hastaların tiroid nodüllerinin malignite risk değerlendirilmesi yapıldı. Tahmini malignite riski %70-90 olan hasta sayısı 19'du bu hastaların 2'sinin postoperatif patoloji sonucu benign; 17'sinin maligndi. Tahmini riski %60-75 olarak belirlenen hasta sayısı 1'di, bu hastanın patoloji sonucu maligndi. Tahmini riski %10-20 olarak belirlenen hasta sayısı 3'tü; bu hastalardan 2'sinin patolojisi benign, 1'inin patolojisi maligndi. Tahmini riski %5-10 olarak belirlenen hasta sayısı 22'ydi; bu hastaların 18'inin patoloji sonucu benign, 4'ünün patolojisi maligndi. Tahmini riski <%3 olarak belirlenen hasta sayısı 8'di; bu hastaların 7'sinin patolojisi benign, 1'inin patolojisi maligndi. Tahmini riski <%1 olarak belirlenen hasta sayısı 3'tü, bu

hastalardan tümünün patolojisi benigni. ATA klavuzuna göre malignite riski ile patoloji sonucu malign olan hastalar arasındaki ilişki istatistiksel bakımdan anlamlıydı ($p<0,005$). Hastalara yapılan tiroid USG sonuçlarına göre TIRADS sonuçları değerlendirildi. 3 hastanın preoperatif USG sonucunun TIRADS değerlendirilmesine uygun olmadığı görüldü. TIRADS 0 olarak değerlendirilen 4 hasta vardı; bunların 3'ünün patolojisi benign, 1'inin patolojisi maligni. TIRADS 1 olarak değerlendirilen 4 hasta vardı, bunların tümünün patolojisi benigni. TIRADS 2 olarak değerlendirilen 8 hasta vardı; bunların 7'sinin patolojisi benign; 1'inin patolojisi maligni. TIRADS 3 olarak değerlendirilen 12 hasta vardı; bunların 9'unun patolojisi benign, 3'ünün patolojisi maligni. TIRADS 4 olarak değerlendirilen 18 hasta vardı; bunların 11'inin patolojisi benign, 7'sinin patolojisi maligni. TIRADS 5 olarak değerlendirilen 14 hasta vardı; bunların 1'inin patolojisi benign, 13'ünün patolojisi maligni. TIRADS sonucuna göre öngörülen malignite riski ile patoloji sonucu malign olan hastalar arasındaki ilişki istatistiksel bakımdan anlamlıydı ($p<0,005$) (Tablo 4.8).

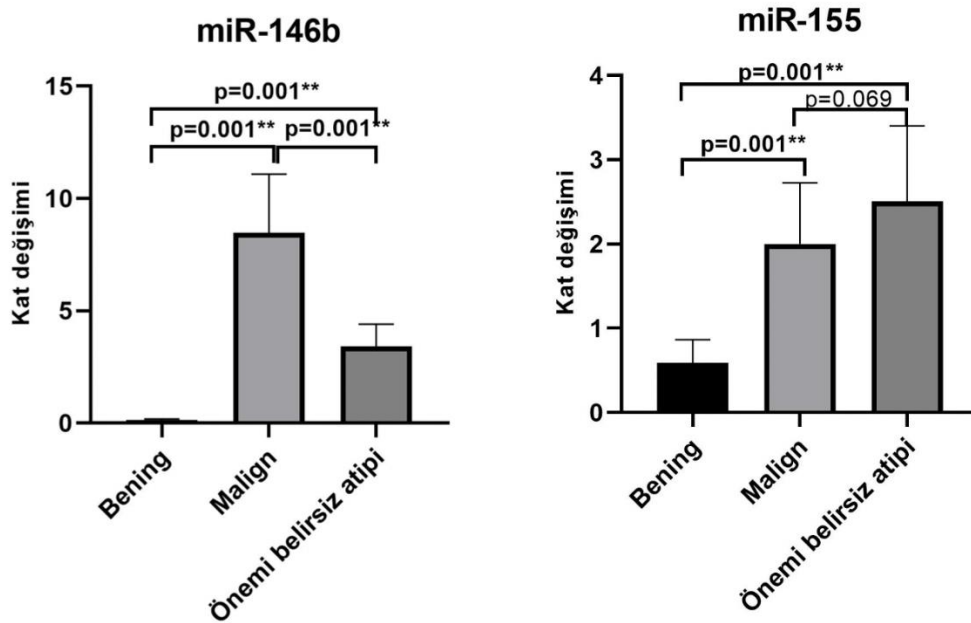
Tablo 4.8. Tiroid Nodüllerinin USG özellikleri ile postoperatif patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Hasta Sayısı (n)	Benign	Malign	p
TIRADS 0 (4)	3	1	<0,005
TIRADS 1 (4)	4	0	
TIRADS 2 (8)	7	1	
TIRADS 3 (12)	9	3	
TIRADS 4 (18)	11	7	
TIRADS 5 (14)	1	13	
ATA %70-90 (19)	2	17	<0,005
ATA %60-75 (1)	0	1	
ATA %10-20 (3)	2	1	
ATA %5-10 (22)	18	4	
ATA <%3 (8)	7	1	
ATA <%1 (3)	3	0	

4.3. Mikro RNA Ekspresyon Düzeyleri ile Patoloji Sonuçları ve Tümör Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastalardan alınan kan örneklerinde Mir-155 ve Mir-146b seviyelerine bakıldı. Elde edilen verileri değerlendirme yapılabilmesi amacıyla tüm hücrelerde üretildiği bilinen ve düzeyi malignite ile ilişkili olarak değişmeyen miRNA U6-2 referans alınarak karşılaştırıldı.

Postoperatif patoloji sonucu benign olan grupla karşılaştırıldığında, miR-146b ekspresyon düzeylerinin postoperatif patoloji sonucu malign olan grupta 8,08 kat istatistiksel anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p<0.001$). Patoloji sonucu benign olan grup kendi içinde önemi belirsiz atipi nodülü olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında miR-146b ekspresyon düzeylerinin 3,23 kat istatistiksel anlamlı şekilde ÖBA'da arttığı görüldü ($p<0.001$). Benign grubuna göre malign hastalarda miR-155 mRNA düzeyinin 1,88 kat olarak artışı tespit edilmesine rağmen, önemi belirsiz atipi hastalarında ekspresyon düzeyinin 2,36 kat istatistiksel açıdan anlamlı arttığı belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca malign hastalara göre önemi belirsiz atipi hastalarda miR-146 ekspresyon düzeyinin 0,40 kat azaldığı tespit edilmesine rağmen ($p<0.001$), miR-155 mRNA düzeyinin 1,25 kat upregülasyonu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. miRNA ekspresyonlarının patoloji sonuçlarına göre karşılaştırılması

Elde edilen miRNA ekspresyon seviyeleri ile malign hastaların tümör çapı, kapsülü invaze edip etmemesi ve lenf noduna metastazının olup olmaması karşılaştırıldı. 26 hastanın postoperatif patolojisi maligndi. Malign gruptaki 6 hastada lenf nodu metastazı vardı (%23,1), 20 hastanın lenf nodunda metastaz yoktu (%76,9). Tümör çapı ortalaması 1,58 cm idi; En büyüğü 5 cm, en küçüğü de 0,6 cm idi. Hastalardan 20'sinin kapsül invazyonu yoktu (%76,9), 6 hastanın kapsül invazyonu vardı (%23,1). Mikro RNA 146b ekspresyon düzeyiyle tümör çapları arasındaki ilişkiye baktığımızda tümör çapı arttıkça miRNA 146b ekspresyon seviyesinin arttığı görüldü ($p=0,015$). Mikro RNA 155 ekspresyon düzeyi ile tümör çapı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmadı ($p=0,216$). Mikro RNA 146b ve miRNA 155 ekspresyon seviyeleri ve lenf metastazı yapıp yapmamasının arasındaki ilişkiye baktığımızda korele olmadıkları görüldü ($p=0,818$, $p=0,692$). Mikro RNA 146b ve miRNA 155 ekspresyon düzeyleri ile kapsül invazyon varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında korele olmadıkları izlendi ($p=0,492$, $p=0,692$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. miRNA ekspresyon seviyeleri ile malign hastaların tümör çapı, lenf nodu metastazı varlığı ve kapsül invazyonu varlığı karşılaştırılması

	Var	Yok	miRNA 146b p değeri	miRNA 155 p değeri
Tümör çapı			0,015	0,216
Ortalama:1,58 cm				
Minimum:0,6 cm				
Maksimum:5 cm				
Lenf nodu metastazı	6	20	0,818	0,692
Kapsül invazyonu	6	20	0,492	0,692

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DNA ilk kez 1869'da saflaştırılmıştır (Portin, 2014). Hücre içinde bulunan DNA'nın büyük bölümü RNA'ya kodlanır ancak sadece %2'si protein translasyonunda görev alır (Wei ve ark., 2021). Diğer kodlanmayan grubun gizemi miRNA keşfi ile birlikte yavaş yavaş çözülmeye başlanmıştır. miRNA'lar hücre çoğalmasından hücre apoptozuna kadar tüm aşamalarda organize edici olarak çalışırlar. Bir miRNA aynı anda birden fazla mRNA ile ilişkili olabilmektedir. Bir mRNA da benzer şekilde birden fazla miRNA ile ilişki içerisinde olabilmektedir. Bu durum da hastalıkların etiyolojisi ve tedavisindeki karmaşıklığı ortaya çıkarmaktadır. miRNA seviyelerindeki farklılıklar hastalıkların ortaya çıkışında rol oynamaktadır. Yapılan çalışmaların artması, hastalıkların genetik temelini araştırılması, tanı ve tedavide biyomarkerların kullanılmaya başlaması miRNA çalışmalarına olan ilgiyi artırmaktadır. Artan çalışmalar sonucunda da daha fazla miRNA subtipi tanımlanmaktadır. Çeşitli miRNA subtipleri farklı hastalıklarda rol oynamaktadır.

Endokrin maligniteler içinde en sık görülen tiroid kanseridir (Cabanillas ve ark., 2016). Bununla beraber tiroid benign hastalıklarının da toplumda yaygın görülmesi ve tanı sonrası sürecin hastanın takip edilmesinden ameliyat edilmesine kadar değişkenlik göstermesi ayırıcı tanı ve özellikle malignite ayrımının yapılmasını daha önemli hale getirmektedir. Literatüre baktığımızda tiroid malignitesi olan hastalarda ölçülen; miR 146b, miR 221, miR222, miR 181b ekspresyonundaki artış kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (Liang L. ve ark., 2018). Chen-Kai Chou ve arkadaşlarının 2017'de yaptıkları çalışmaya göre miRNA 146b'nin PTK'da arttığı gösterilmiştir. James C Lee'nin 2015'te yaptığı çalışmada miRNA146b ve miRNA 222'nin tiroid kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir. Benzer şekilde benign ve malign tiroid nodülleri arasında karşılaştırma yapıldığında miR-155'in malign hastalarda daha yüksek seviyelerde saptandığı görülmüştür (Mahmoudian-Sani ve ark., 2017). Çalışmamızda miR-146b ve miR-155'in malign nodülü olan hastalarda benign nodülü olan hastalara kıyasla ekspresyonunun arttığını gösterdik. Bununla birlikte çalışmamızın sonucunda miR155'in ÖBA tanılı hastalarda, İİAB sonucu malign olan hastalara oranla 1,25 kat

daha fazla eksprese edildiğini göstermiş olduk ve istatistiksel anlam bulundu ($p<0,05$). Bu nokta çalışmamızın özgün değerlerinden birini oluşturmaktadır. Literatüre baktığımızda kıyaslamalar malign ve benign İİAB sonuçları arasında yapılmaktadır ve miR155'in ekspresyon artışının hücre apoptoz ve proliferasyon dengesinin bozulmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2021).

Mikro RNA'yla kanser arasındaki ilişki özellikle hastaların tanı ve tedavisinin mikrobiyolojik yöntemlerle yapılmasına doğru evrilmesiyle birlikte daha popüler hale gelmiştir. Hastalıkların teşhis ve tedavi süreçlerindeki genetik çalışmalar, zeminde yatan biyokimyasal süreçlerin irdelenmesi konunun mikro düzeyde tartışılmasını zorunlu hale getirmiştir.

Daha önceki çalışmalara bakıldığında miRNA'nın kanserle ilişkisinin incelendiği görülmektedir. Meme kanseri, kolorektal maligniteler, akciğer kanseri, lenfoma, tiroid kanserleri miRNA düzeylerinin ölçümünün yapıldığı başlıca kanser türlerindendir (Sun ve ark., 2018).

Tiroid kanseri ve miRNA ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmalar özellikle malign ve benign nodülü olan hastalar arasındaki miRNA ekspresyon düzeylerindeki farklılığı araştırmaya yöneliktir. Bu çalışmalarda miRNA düzeyleri dokudan alınan örneklerde izole edilip çalışılmıştır (Castagna ve ark., 2019). Ancak hastaların bir kısmının ileriye dönük olarak ameliyatsız takip gibi bir olasılığı olması nedeni ile biz çalışmamızda hastalardan rutin hazırlık sırasında alınan kan tüplerinde miRNA düzeylerine baktık. Bu da çalışmamızın özgün değerlerinden bir diğerini oluşturmaktadır. Zhou J'nin 2021'deki çalışmasında miRNA 155 ekspresyon düzeyindeki artışın servikal metastaz, ekstratiroidal invazyon düzeylerinde artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. He ile arkadaşlarının 2005'te yaptıkları çalışmada miR146 ekspresyonunun tiroid kanserinde arttığı gösterilmiştir (He ve ark., 2015). Swierniak'ın 2013'teki çalışmasında miR146 ekspresyonunun papiller kanserde normal tiroide oranla arttığı gösterilmiştir (Swiernak ve ark., 2013). Paskas ile arkadaşlarının 2015'te yaptığı 120 vakalık çalışmada miR146b'nin malign nodülleri saptamada %75,7 doğruluk oranına sahip olduğu gösterildi (Paskas ve ark., 2015). Butz ve Patócs'un 2019'da yaptığı çalışmada miR155 ekspresyon düzeyinin tiroid malignitelerinde arttığı gösterilmiştir (Butz ve Patócs, 2019). Panebianco ve arkadaşlarının yaptığı 118 vaka serilik bir çalışmada

miR146b ve miR222 ekspresyon düzeylerine bakılmasının %96 oranında malign nodülleri tespit edebildiği gösterilmiştir (Panebianco ve ark., 2015).

Preoperatif İİAB sonuçlarına göre bakıldığında benign nodülü olan hastaların toplam sayısı 26 idi; bu hastaların 3'ünün patoloji sonucu malign geldi (%11,53). Benign nodülü olan hastalardaki malignite riski Bethesda sınıflamasında belirtildiği üzere literatürden yüksek bulundu (%0-3). İİAB sonucu malign olan 2 hastanın patolojisi benign (%11,76), 15'inin malign (%88,24) olarak raporlandı. Çalışmamızdaki oran, Bethesda sınıflamasına göre malign İİAB sonucu olan hastalarda postoperatif malignite riskine göre (%97-99) daha düşük bulundu. İİAB sonucu ÖBA olan 9 hastanın patolojisi benign (%90); sadece 1 hastanın patolojisi malign olarak raporlandı (%10). Bu oran Bethesda sınıflamasında belirtilen ÖBA nodülü olan hastalardaki malignite riski (%5-15) ile uyumlu bulundu. İİAB'si malignite şüpheli olan 10 hastadan 3'ünün patolojisi benign (%30), 7'si malign olarak raporlandı (%70). Bu oran da Bethesda sınıflamasında malignite şüpheli nodülü olan hastalarda öngörülen malign patoloji riski (%60-75) uyumlu bulundu. Literatür ile uyumsuz bulunan malignite oranları hasta sayımızın az olmasıyla ilişkilendirildi. Daha kapsamlı yorum yapabilmek için hasta sayısının yüksek tutulduğu çalışmalara ihtiyacımızın olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımıza preoperatif dönemde yaptığımız USG sonuçlarına göre nodül özelliklerine bakıldı. Nodüllerin eninin boydan uzun oluşu, süngerimsi/solid veya kistik yapıda olması, mikrokalsifikasyon varlığı gibi özelliklerine bakıldı ve ATA kılavuzuna göre malignite risk değerlendirildi. 3 hastanın nodülünün malignite riski <%1 olarak bulundu, bu hastaların 3'ünün de patolojisi benign ve literatürle uyumluydu. 8 hastanın ATA kılavuzu malignite riski <%3 olarak bulundu, bu hastalardan 1'inin patolojisi malign (%12,5). ATA kılavuzuna göre malignite riski %5-10 arasında 22 hasta vardı, bu hastalardan 4'ünün patolojisi malign (%18). ATA kılavuzuna göre malignite riski %10-20 olan 3 hasta vardı, bu hastalardan 1'inin patolojisi malign (%33). ATA kılavuzuna göre malignite riski %60-75 arasında olan 1 hasta vardı ve bu hastanın patolojisi malign (%100). ATA kılavuzuna göre malignite riski %70-90 arasında olan 19 hasta vardı, bu hastalar içinden 17'sinin patolojisi malign (%89,47) ve literatürle uyumluydu. Literatürde verilen tahmini

malignite riski yüzdelere uymayan değerlerin hasta sayısının artırılması sonucu yapılan çalışmalar ile çözüleceğini düşünmekteyiz.

Hastaların preoperatif USG raporları TIRADS skorlamasına göre değerlendirildi. TIRADS 1 olarak değerlendirilen 4 hasta vardı ve hepsinin patolojisi benigni. Literatürde de benzer şekilde TIRADS 1 USG özellikleri olan hastaların malignite riskinin olmadığı belirtilmektedir. TIRADS 2 olarak raporlanan 8 hasta vardı; 7'sinin patolojisi benign (%87,5), 1'inin patolojisi maligni (%12,5). Literatürde TIRADS 2 için net bir yüzde verilmemiş olup çok düşük riskli olduğu belirtilmektedir. TIRADS 3 olarak raporlanan 12 hasta vardı; 9'unun patolojisi benign (%75), 3'ünün patolojisi maligni (%25). Literatürde TIRADS 3 için öngörülen malignite riski %2-4 olarak verilmektedir. TIRADS 4 olarak raporlanan hasta sayısı 18'di ve bu hastaların 11'inin patolojisi benign (%61,2), 7'sinin patolojisi maligni (%38,8). Literatürde TIRADS 4 için öngörülen malignite riski %6-17 olarak verilmektedir. TIRADS 5 olarak raporlanan hasta sayısı 14'tü; 1'inin patolojisi benign (%7,2), 13'ünün patolojisi maligni (%92,8). Literatürde TIRADS 5 için öngörülen malignite riski %26,87 olarak verilmektedir. Literatürden uyumsuz olarak elde ettiğimiz yüzdelerin hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil olan 63 hastanın içinde İİAB sonuçlarına göre kategorize edildiğinde 10 hastanın sonucunun ÖBA olarak raporlanmış olduğu görüldü. Bu hastaların varlığı çalışmamızı planlarken bizim için patoloji sonuçlarının benign veya malign olmasının öngörülme çalışılması açısından önem arz etmekteydi. Ancak hasta popülasyonumuza bakıldığında 63 hastanın içinde sadece 10 hastanın ÖBA şeklinde raporlanması yorum yapmamızı kısıtlamıştır. Bu hasta grubunda benign gruba kıyasla miRNA 146b ve miRNA 155 ekspresyonunda artış izlenmiştir ($p=0,001$, $p=0,001$). Ancak hasta sayımızın az olmasından dolayı bilimsel bir dayanak oluşturacak şekilde yorum yapamamaktayız. Bununla birlikte daha sonraki çalışmalarda daha büyük hasta popülasyonlarında ÖBA nodülü olan hastaların patoloji sonuçlarının benign veya malign oluşu ve miRNA düzeylerinin karşılaştırmasını yapmak için bize örnek teşkil etmiştir. Malign hastalarda miRNA 146b ve miRNA 155 ekspresyon düzeylerinin benign hastalara göre yüksek olmasından dolayı ($p=0,001$, $p=0,001$) preoperatif dönemde İİAB sonucu ÖBA çıkan hastaların miRNA

düzeylerinin yüksek çıkması bize bu nodüllerin malign olduğunu gösterebilir. Bu sonuca ulaşmak için ÖBA sitolojisi olan büyük hasta gruplarında bu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Preoperatif İİAB sonucu ÖBA olan hastalar ile patoloji sonucu malign olan hastaların miRNA ekspresyon sonucu karşılaştırıldığında ise miRNA 155 seviyesinin ÖBA grubunda daha yüksek olduğu izlendi. Bu durumu detaylandırdığımızda ÖBA hastalarının toplam sayısı 10'du ve sadece 1 hastanın patoloji sonucu maligndi. İstatistiki olarak ÖBA-malign karşılaştırmasında da tek bir değer sonucun ÖBA lehine yüksek çıkmasında anlamlı olmadığı tüm ÖBA hastalarının miRNA 155 seviyelerinin malign hastalara göre yüksek olduğu gösterildi. Daha büyük hasta popülasyonlu çalışmalar ile miRNA 155 ekspresyonunun ÖBA hasta grubunda çalışılması ve buna göre istatistiksel değerlendirme yapılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Postoperatif patoloji sonucu malign olan 26 hastanın tümör çapları, lenf nodu metastazının varlığı ve kapsül invazyonunun varlığı açısından değerlendirildi. Tümör çapının artmasıyla birlikte miRNA 146b ekspresyon düzeyinin de arttığı görüldü ($p=0,015$). Tümör çapı ile miRNA 155 ekspresyonu arasında ilişki kurulamadı ($p=0,216$). Lenf nodu metastazı varlığıyla miRNA 146b ve miRNA 155 ekspresyonlarının arasında anlamlı ilişki kurulamadı ($p=0,818$, $p=0,692$). Kapsül invazyonu varlığı ile miRNA 146b ve miRNA 155 ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,492$, $p=0,692$). Literatüre baktığımızda miRNA 146b ve miRNA 155 ekspresyon seviyelerinin artmasının metastatik hastalık ile ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Rogucki ve ark., 2021).

Tiroid nodülü toplumda oldukça sık karşılaşılan sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Tiroid nodülü saptandıktan sonraki tedavi yelpazesinin geniş olması ve preoperatif tanıyı güçlendirmek için miRNA 146b ve miRNA 155'in yararlı biyokimyasal belirteçler olduğunu görmekteyiz. Preoperatif doğru tanıyla tedavi yönteminin belirlenmesi, gereksiz operasyonlardan kaçınılması ve malignite riski yüksek hastaların belirlenmesi açısından bu miRNA alt tiplerinin bizlere klinik fayda sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konunun bilimsel olarak daha fazla aydınlatılması

açısından da daha yüksek vaka sayısıyla yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak miRNA 146b ve miRNA 155 tiroid nodüllerinde malignite ile birlikte ekspresyonları artan belirteçlerdir. Bu moleküllerin salınımlarının malignite ve kötü prognozla birlikte arttığını görmekteyiz. Preoperatif dönemde yapılan tetkiklere biyomarkerların eklenmesinin tanı koymada ve hastaları gereksiz ameliyattan korumada faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda miRNA 146b ve miRNA 155'in rutin ölçümlere eklenmesinden önce daha fazla vaka sayısıyla planlanacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



6. KAYNAKLAR

Alexander, E. K., & Cibas, E. S. (2022). Diagnosis of thyroid nodules. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(7), 533–539.

Alkemade A. (2010). Central and peripheral effects of thyroid hormone signalling in the control of energy metabolism. *Journal of neuroendocrinology*, 22(1), 56–63.

Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. *Lancet* (London, England), 388(10061), 2783–2795.

Butz, H., & Patócs, A. (2019). MicroRNAs in endocrine tumors. *EJIFCC*, 30(2), 146–164.

Carmeci, C., Jeffrey, R. B., McDougall, I. R., Nowels, K. W., & Weigel, R. J. (1998). Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 8(4), 283–289.

Cao, H., Yu, W., Li, X., Wang, J., Gao, S., Holton, N. E., Eliason, S., Sharp, T., & Amendt, B. A. (2016). A new plasmid-based microRNA inhibitor system that inhibits microRNA families in transgenic mice and cells: a potential new therapeutic reagent. *Gene therapy*, 23(6), 527–542.

Castagna, M. G., Marzocchi, C., Pilli, T., Forleo, R., Pacini, F., & Cantara, S. (2019). MicroRNA expression profile of thyroid nodules in fine-needle aspiration cytology: a confirmatory series. *Journal of endocrinological investigation*, 42(1), 97–100.

Chen, Y., Yang, F., Fang, E., Xiao, W., Mei, H., Li, H., Li, D., Song, H., Wang, J., Hong, M., Wang, X., Huang, K., Zheng, L., & Tong, Q. (2019). Circular RNA circAGO2 drives cancer progression through facilitating HuR-repressed functions of AGO2-miRNA complexes. *Cell death and differentiation*, 26(7), 1346–1364.

Cibas, E. S., Ali, S. Z., & NCI Thyroid FNA State of the Science Conference (2009). The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *American journal of clinical pathology*, 132(5), 658–665.

Cibas, E. S., Ali, S. Z., & NCI Thyroid FNA State of the Science Conference (2009). The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *American journal of clinical pathology*, 132(5), 658–665.

Ciebia, M., Włodarczyk, M., Zgliczyński, S., Łoziński, T., Walczak, K., & Czekirowski, A. (2020). The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 3016.

Danese, D., Sciacchitano, S., Farsetti, A., Andreoli, M., & Pontecorvi, A. (1998). Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration

biopsy of thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 8(1), 15–21.

De Felice, M., & Di Lauro, R. (2004). Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocrine reviews*, 25(5), 722–746.

Dean, D. S., & Gharib, H. (2008). Epidemiology of thyroid nodules. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 22(6), 901–911.

Dijkstra, B., Prichard, R. S., Lee, A., Kelly, L. M., Smyth, P. P., Crotty, T., McDermott, E. W., Hill, A. D., & O'Higgins, N. (2007). Changing patterns of thyroid carcinoma. *Irish journal of medical science*, 176(2), 87–90.

Durante, C., Grani, G., Lamartina, L., Filetti, S., Mandel, S. J., & Cooper, D. S. (2018). The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*, 319(9), 914–924.

Elton, T. S., Selemon, H., Elton, S. M., & Parinandi, N. L. (2013). Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene*, 532(1), 1–12.

Fisher, S. B., & Perrier, N. D. (2018). The incidental thyroid nodule. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(2), 97–105.

Freeman, C., Berg, J. W., & Cutler, S. J. (1972). Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*, 29(1), 252–260.

Fuziwara, C. S., & Kimura, E. T. (2017). MicroRNAs in thyroid development, function and tumorigenesis. *Molecular and cellular endocrinology*, 456, 44–50.

Goldstein, R. E., Netterville, J. L., Burkey, B., & Johnson, J. E. (2002). Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Annals of surgery*, 235(5), 656–664.

Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 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 : official journal of the American Thyroid Association*, 26(1), 1–133.

He, H., Jazdzewski, K., Li, W., Liyanarachchi, S., Nagy, R., Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C. G., Franssila, K., Suster, S., Kloos, R. T., Croce, C. M., & de la Chapelle, A. (2005). The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19075–19080.

Hegedüs L. (2004). Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England journal of medicine*, 351(17), 1764–1771.

Khan, S. A., Gafur, M. A., Khan, M. K., Karim, M. R., Mohiuddin, M., & Islam, M. S. (2012). Pattern of malignancy in clinically solitary thyroid nodule. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 21(1), 1–7.

Kirsten D. (2000). The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal network : NN*, 19(8), 11–26.

Kwak, J. Y., Han, K. H., Yoon, J. H., Moon, H. J., Son, E. J., Park, S. H., Jung, H. K., Choi, J. S., Kim, B. M., & Kim, E. K. (2011). Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 260(3), 892–899.

Laios, K., Lagiou, E., Konofaou, V., Piagkou, M., & Karamanou, M. (2019). From thyroid cartilage to thyroid gland. *Folia morphologica*, 78(1), 171–173.

Lee, E. K., Chung, K. W., Min, H. S., Kim, T. S., Kim, T. H., Ryu, J. S., Jung, Y. S., Kim, S. K., & Lee, Y. J. (2012). Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *Journal of Korean medical science*, 27(9), 1014–1018.

Li, N., Liu, X., Han, L., Zhou, R., Yan, J., Zhao, G., & Liu, L. (2019). Expression of miRNA-146b-5p in patients with thyroid cancer in combination with Hashimoto's disease and its clinical significance. *Oncology letters*, 17(6), 4871–4876. Le, F., Luo, P., Yang, Q. O., & Zhong, X. M. (2017). MiR-181a promotes growth of thyroid cancer cells by targeting tumor suppressor RB1. *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(24), 5638–5647.

Liang, L., Zheng, X., Hu, M., Cui, Y., Zhong, Q., Wang, S., & Huang, F. (2018). MiRNA-221/222 in thyroid cancer: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 484, 284–292.

Lodewijk L, Prins AM, Kist JW, Valk GD, Kranenburg O, Rinkes IH, Vriens MR. The value of miRNA in diagnosing thyroid cancer: a systematic review. *Cancer Biomark*. 2012;11(6):229-38.

Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005 Jun 9;435(7043):834-8.

Mahmoudian-Sani, M. R., Mehri-Ghahfarrokhi, A., Asadi-Samani, M., & Mobini, G. R. (2017). Serum miRNAs as Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Thyroid Cancer: A Comprehensive Review of the Literature. *European thyroid journal*, 6(4), 171–177.

Maia, A. L., Siqueira, D. R., Kulcsar, M. A., Tincani, A. J., Mazeto, G. M., & Maciel, L. M. (2014). Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of

Endocrinology and Metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(7), 667–700.

Mansberger, A. R., Jr, & Wei, J. P. (1993). Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *The Surgical clinics of North America*, 73(4), 727–746.

Matsuzu, K., Sugino, K., Masudo, K., Nagahama, M., Kitagawa, W., Shibuya, H., Ohkuwa, K., Uruno, T., Suzuki, A., Magoshi, S., Akaishi, J., Masaki, C., Kawano, M., Suganuma, N., Rino, Y., Masuda, M., Kameyama, K., Takami, H., & Ito, K. (2014). Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World journal of surgery*, 38(1), 68–79.

Mehta, R. S., Carty, S. E., Otori, N. P., Hodak, S. P., Coyne, C., LeBeau, S. O., Tublin, M. E., Stang, M. T., Johnson, J. T., McCoy, K. L., Nikiforova, M. N., Nikiforov, Y. E., & Yip, L. (2013). Nodule size is an independent predictor of malignancy in mutation-negative nodules with follicular lesion of undetermined significance cytology. *Surgery*, 154(4), 730–738.

Mendelsohn, G., Wells, S. A., Jr, & Baylin, S. B. (1984). Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer*, 54(4), 657–662.

Michlewski, G., & Cáceres, J. F. (2019). Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. *RNA (New York, N.Y.)*, 25(1), 1–16.

Mohebati, A., & Shaha, A. R. (2012). Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*, 25(1), 19–31.

Moon, H. J., Kwak, J. Y., Choi, Y. S., & Kim, E. K. (2012). How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *World journal of surgery*, 36(3), 586–592.

Moon, W. J., Jung, S. L., Lee, J. H., Na, D. G., Baek, J. H., Lee, Y. H., Kim, J., Kim, H. S., Byun, J. S., Lee, D. H., & Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology (2008). Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*, 247(3), 762–770.

Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 94(2), 355–382.

Niccoli-Sire, P., & Conte-Devolx, B. (2007). Cancer médullaire de la thyroïde [Medullary thyroid carcinoma]. *Annales d'endocrinologie*, 68(5), 325–331.

Panebianco, F., Mazzanti, C., Tomei, S., Aretini, P., Franceschi, S., Lessi, F., Di Coscio, G., Bevilacqua, G., & Marchetti, I. (2015). The combination of four molecular markers improves thyroid cancer cytologic diagnosis and patient management. *BMC cancer*, 15, 918.

- Paskaš, S., Janković, J., Živaljević, V., Tatić, S., Božić, V., Nikolić, A., Radojković, D., Savin, S., & Cvejić, D. (2015). Malignant risk stratification of thyroid FNA specimens with indeterminate cytology based on molecular testing. *Cancer cytopathology*, 123(8), 471–479.
- Pedersen, R. K., & Pedersen, N. T. (1996). Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology*, 28(1), 25–32.
- Pelizzo, M. R., Boschin, I. M., Toniato, A., Pagetta, C., Piotto, A., Bernante, P., Casara, D., Pennelli, G., & Rubello, D. (2004). Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nuclear medicine communications*, 25(6), 547–552.
- Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology*, 2013, 965212.
- Pemayun T. G. (2016). Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta medica Indonesiana*, 48(3), 247–257.
- Pidíková, P., Reis, R., & Herichova, I. (2020). miRNA Clusters with Down-Regulated Expression in Human Colorectal Cancer and Their Regulation. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4633.
- Portin P. (2014). The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *Journal of genetics*, 93(1), 293–302.
- Puñales, M. K., da Rocha, A. P., Meotti, C., Gross, J. L., & Maia, A. L. (2008). Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 18(12), 1261–1268.
- Ramírez-Moya J, Wert-Lamas L, Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene*. 2018 Jun;37(25):3369-3383.
- Repplinger, D., Bargren, A., Zhang, Y. W., Adler, J. T., Haymart, M., & Chen, H. (2008). Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?. *The Journal of surgical research*, 150(1), 49–52.
- Rogucki, M., Buczyńska, A., Krętowski, A. J., & Popławska-Kita, A. (2021). The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Journal of clinical medicine*, 10(20), 4738.
- Romadhon, P. Z., Prayoga, A. A., Bintoro, S., Diansyah, M. N., Amrita, P. N., Savitri, M., & Windradi, C. (2021). The Association between Plasma miRNA-21 Levels with Overall 1-year Survival Rate of Breast Cancer Patients at Various Stages. *Acta medica Indonesiana*, 53(4), 432–441.

Saleem, M., Rahman, S., Elijovich, F., Laffer, C. L., Ertuglu, L. A., Masenga, S. K., & Kirabo, A. (2022). Sox6, A Potential Target for MicroRNAs in Cardiometabolic Disease. *Current hypertension reports*, 24(5), 145–156.

Sherman, S. I., Angelos, P., Ball, D. W., Byrd, D., Clark, O. H., Daniels, G. H., Dilawari, R. A., Ehya, H., Farrar, W. B., Gagel, R. F., Kandeel, F., Kloos, R. T., Kopp, P., Lamonica, D. M., Loree, T. R., Lydiatt, W. M., McCaffrey, J., Olson, J. A., Jr, Ridge, J. A., Shah, J. P., National Comprehensive Cancer Network Thyroid Carcinoma Panel (2007). Thyroid carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 5(6), 568–621.

Suliburk, J., & Delbridge, L. (2009). Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *The Surgical clinics of North America*, 89(5), 1171–1191.

Sun, Z., Shi, K., Yang, S., Liu, J., Zhou, Q., Wang, G., Song, J., Li, Z., Zhang, Z., & Yuan, W. (2018). Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. *Molecular cancer*, 17(1), 147.

Swierniak, M., Wojcicka, A., Czetwertynska, M., Stachlewska, E., Maciag, M., Wiechno, W., Gornicka, B., Bogdanska, M., Koperski, L., de la Chapelle, A., & Jazdzewski, K. (2013). In-depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(8), E1401–E1409.

VanderLaan, P. A., Marqusee, E., & Krane, J. F. (2011). Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach?. *American journal of clinical pathology*, 135(5), 770–775.

Wei, X., Peng, Y., Bryan, C., & Yang, K. (2021). Mechanisms of DNA-protein cross-link formation and repair. *Biochimica et biophysica acta. Proteins and proteomics*, 1869(8), 140669.

Wohllk, N., Schweizer, H., Erlic, Z., Schmid, K. W., Walz, M. K., Raue, F., & Neumann, H. P. (2010). Multiple endocrine neoplasia type 2. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 24(3), 371–387.

Wong, R., Farrell, S. G., & Grossmann, M. (2018). Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical journal of Australia*, 209(2), 92–98.

Wu J. (2020). Thyroid Nodules. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 146(6), 596.

Yao, S., Hu, M., Hao, T., Li, W., Xue, X., Xue, M., Zhu, X., Zhou, F., Qin, D., Yan, Q., Zhu, J., Gao, S. J., & Lu, C. (2019). MiRNA-891a-5p mediates HIV-1 Tat and KSHV Orf-K1 synergistic induction of angiogenesis by activating NF-κB signaling. *Nucleic acids research*, 47(5), 2700.

Zhou, J., Cao, L., & Chen, Z. (2021). Differentiation of benign thyroid nodules from malignant thyroid nodules through miR-205-5p and thyroid-stimulating hormone receptor mRNA. *Hormones (Athens, Greece)*, 20(3), 571–580.



7. EKLER

EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 05/03/2020-E.3055



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/ **39**
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Zülfü BAYHAN
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İlgi : 02.02.2020 tarihli 39 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Tiroid Nodüllerinde ve Malignitelerinde miRNA Ekspresyon Düzeylerindeki Değişimlerin Tümör Biyolojisi ile Korelasyonunun İncelenmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Evrak Doğrulamak için : <http://193.140.253.232/envislon/Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE84BC971>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Koculuik Kampüsü, Koculuik, Adapazarı/Sakarya
Tel: 264 285 6630 Faks: 264 295 6629
E-Posta: ttp@sakarya.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.sakarya.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi		2016
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1	Pamukova Devlet Hastanesi Acil Servis		2016-2017
2	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı		2017-
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	X	X	X