



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**TİROİD KANSERİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ
VE
GLP-1, IGF-1 VE LEPTİN'İN ROLÜ**

Dr. Fatma BAŞIBÜYÜK ŞAHİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**

ANKARA

2017



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**TİROİD KANSERİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ
VE
GLP-1, IGF-1 VE LEPTİN'İN ROLÜ**

Dr. Fatma BAŞIBÜYÜK ŞAHİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**

ANKARA

2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Fatma Başbüyük Şahin	Sınav tarihi: 02 /05 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Mustafa Şahin	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Tiroid Kanserinin Obezite ile ilişkisi ve GLP-1,IGF-1 ve Leptin'in Rolü	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

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

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


Prof.Dr.Nilgün BAŞKAL

Jüri Başkanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN

Jüri Üyesi

Tez Danışmanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı

Doç.Dr.Alev ALTINOVA

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımcı ve destek olan değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN'e,

Tezimde çok büyük katkıları olan Sayın Uzm. Dr. Seher YÜKSEL, Sayın Prof. Dr. Serpil DİZBAY-SAK ve emeği geçen tüm patoloji çalışanlarına,

Asistanlık eğitimimiz süresince her konuda yanımda olan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kenan ATEŞ olmak üzere, yetişmemde emekleri olan tüm hocalarıma,

Yine asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen ve değerli vakitlerini ayıran başta Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU olmak üzere tüm Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Hocalarıma,

Asistanlıkla birlikte hayatıma giren ama hem asistanlık dönemimi hem hayatımı güzelleştiren başta Dr. Sibel AKBAŞ ve Dr. Gözde Kübra YARDIMCI olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında hep arkamda duran; desteklerini, sevgilerini bir an olsun esirgemeyen, iyiliğe, güzelliğe ve sevgiye dair ne varsa öğrenmemi sağlayan her şeyden değerli annem Alime BAŞIBÜYÜK, babam Talip BAŞIBÜYÜK, ablam Cemile DOĞAN, abim Mustafa BAŞIBÜYÜK ve kardeşim M. Ali BAŞIBÜYÜK'e,

Hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı hep daha da güzelleştiren, sevgisini, sabrını, desteğini her an hissettiğim, mutlulukta da zorlukta da hep yanımda olan eşim Dr. Levent ŞAHİN'e,

Sonsuz ve karşılıksız sevgisi ile hayatımın her anına anlam katan, en kıymetlim Oğlum Ekmel Efe ŞAHİN'e

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Fatma BAŞIBÜYÜK ŞAHİN

2017, Ankara

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Kanseri	3
2.1.1. Diferansiye tiroid kanseri:	4
2.1.2. Medüller Tiroid Kanseri	19
2.2. Glukagon Benzeri Peptid 1	24
2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1	25
2.4. Leptin	27
2.5. Obezite ve Tiroid Kanseri İlişkisi	28
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Araştırmanın Amacı	32
3.2. Araştırmanın Yeri ve Popülasyonu	32
3.3. Veri Kaynakları ve Toplanması	33
3.3.1. İmmünohistokimyasal Boyama	33
3.3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	33
3.4. Çalışmanın Değişkenleri	39
3.5. İzinler, Etik Konular ve Bütçe	39
3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları	40
3.7. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	83
ÖZET.....	95
SUMMARY	96
KAYNAKLAR	97
EKLER.....	115

Ek 1. Etik Kurul Kararı	115
-------------------------------	-----

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DPP-4	: Dipeptidyl peptidase-4
ER	: Östrojen reseptörü
FTK	: Foliküler Tiroid Kanseri
GH	: Büyüme Hormonu
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1 (Glucagon-like peptide-1)
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin-like growth factor-1)
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
MMPs	: Matriks metalloproteinazlar
MTK	: Medüller Tiroid kanseri
NK	: Natürel-killer
OD	: Otozomal dominant
PTK	: Papiller tiroid kanseri
SEER	: Surveyans, epidemiyoloji ve son sonuç
TGFβ	: Transforming büyüme faktörü- β
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
TSP1	: Thrombospondin 1
VEBF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEBFA	: Vasküler endotelial büyüme faktörü A
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. MEN-2 ilişkili RET prototoonkogen ve ekson mutasyonları.....	22
Şekil 2.2. IGF-1 reseptör aktivasyonu. Kaynak 90'dan uyarlanmıştır.	26
Şekil 2.3. Leptinin etki mekanizması. Kaynak 97'den düzenlenmiştir.	28
Şekil 2.4. İnsülin-IGF Aksı. Kaynak 104'ten düzenlenmiştir.	30
Şekil 2.5. TSH'nın obezite gelişimi ve tiroid kanseri gelişimindeki olası rolü. Kaynak 109'dan düzenlenmiştir.	31
Şekil 3.1. H&E kesitler	35
Şekil 3.2. Leptin boyama kesitleri	36
Şekil 3.3. GLP1R boyama kesitleri.	37
Şekil 3.4. IGF1R boyama kesitleri.	38
Şekil 4.1. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre TNM sınıflandırmaları,	60
Şekil 4.2. Tümör boyutuna göre Leptin skorlaması saçılım grafiği.	67

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Tiroid kanseri sınıflandırılması	3
Tablo 2.2. Ailesel PTK Özellikleri	5
Tablo 2.3. Varyant tip PTK'lerin özellikleri	6
Tablo 2.4. Diferansiye tiroid kanser evrelemesi.....	12
Tablo 2.5. Tiroid Kanser Risk Değerlendirme Sistemi	14
Tablo 2.6. Multipl Endokrin Neoplazi Alt Tipleri	20
Tablo 2.7. Medüller tiroid kanser evrelemesi.....	23
Tablo 2.8. Obezite İle İlişkili Kanser Gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar.	29
Tablo 3.1. Leptin Skorlama Sistemi	34
Tablo 3.2. İmmünohistokimyasal Boyaların özellikleri	34
Tablo 3.3. Çalışmanın Değişkenleri	39
Tablo 4.1. Katılımcıların tanı gruplarına göre cinsiyet karşılaştırması	41
Tablo 4.2. Katılımcıların tanı gruplarına göre yaş dağılımı	42
Tablo 4.3. Katılımcıların tanı gruplarına göre vücut kitle indeksi sınıflandırması	43
Tablo 4.4. Katılımcıların tanı gruplarına göre bazı özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri	44
Tablo 4.5. Katılımcıların tanı gruplarına göre hastalık ve ilaç kullanım durumları.....	46
Tablo 4.6. Katılımcıların tanı gruplarına göre tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.7. Katılımcıların tanı gruplarına göre bazı antikor düzeyleri ve tiroid hormonları.....	49
Tablo 4.8. Katılımcıların tanı gruplarına göre açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.9. Katılımcıların tanı gruplarına göre karaciğer fonksiyon testleri düzeyleri	51

Tablo 4.10.	Katılımcıların tanı gruplarına göre lipid paneli düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.11.	Katılımcıların tanı gruplarına göre böbrek fonksiyon testi düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.12.	Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre tümör boyutlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.13.	Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre multifokalite durumları.....	56
Tablo 4.14.	Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre tiroid kapsül invazyonu, ekstratiroidal invazyon ve vasküler invazyon durumları.....	57
Tablo 4.15.	Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumları.....	58
Tablo 4.16.	Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre TNM sınıflandırmaları.....	61
Tablo 4.17.	Katılımcıların tanı gruplarına göre GLP-1 ve IGF-1 reseptör ekspresyon durumları.....	62
Tablo 4.18.	Katılımcıların tanı gruplarına göre Leptin skorlaması.	63
Tablo 4.19.	Tiroid kanser türlerinin kontrollere göre leptin skorlaması açısından ikili karşılaştırmaları.....	64
Tablo 4.20.	Ötroid Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda GLP-1 ekspresyonu varlığı.....	65
Tablo 4.21.	Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda IGF-1R ekspresyonu varlığı.	65
Tablo 4.22.	Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda Leptin skorlamasının karşılaştırılması	66
Tablo 4.23.	Papiller Tiroid Kanser-folliküler varyant vakalarında kapsül varlığına göre leptin skorlaması.....	66
Tablo 4.24.	Tümör boyutu ile Leptin skorlaması korelasyon analizi.....	67
Tablo 4.25.	Bazı tümör özelliklerine göre leptin skorlaması.	68
Tablo 4.26.	Tümör metastaz özelliklerine göre leptin skorlaması.	69

Tablo 4.27.	Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi Gruplarının dağılımı.....	71
Tablo 4.28.	Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi Gruplarının dağılımı.....	72
Tablo 4.29.	Gruplar içinde Leptin reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi Gruplarının dağılımı.....	73
Tablo 4.30.	Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı	74
Tablo 4.31.	Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı.	75
Tablo 4.32.	Gruplar içinde Leptin reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı	76
Tablo 4.33.	Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre AKŞ değerlerinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.34.	Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre AKŞ değerlerinin karşılaştırılması	78
Tablo 4.35.	Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre LDL değerlerinin karşılaştırılması.	79
Tablo 4.36.	Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre LDL değerlerinin karşılaştırılması	80
Tablo 4.37.	Grupların GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre dağılımı.	81
Tablo 4.38.	Katılımcıların gruplara göre GLP-1 reseptör ekspresyon durumlarının karşılaştırılması.....	82

1. GİRİŞ

Tiroid kanseri görülme sıklığı popülasyonda 9/100000 olmakla birlikte kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir. En sık görülen tiroid kanseri diferansiye tiroid (papiller kanser + foliküler kanser) karsinomudur (1). 1970 lerden bu yana tiroid kanser görülme sıklığı 2-3 kat artmakla birlikte tiroid kanseri nedenleri hakkında bilginiz çok sınırlıdır. Sadece iyonize radyasyonun tiroid kanserine neden olduğu kesin bilinmektedir (2). Bununla birlikte glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve leptin gibi sitokin ve hormonların tiroid kanseri ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Ve bu sitokin ve hormonlar günümüzde tedavi ajanı olarak kullanılmaları nedeni ile tiroid kanseri ile ilişkisinin aydınlatılması önemlidir. Ayrıca obezitenin tiroid kanseri sıklığında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir ancak mekanizmasına yönelik bilgiler yeterli değildir.

GLP-1 ileumda L hücrelerinden yemek sonrası yanıt olarak salınan inkretin hormondur. İnsülin salınımında artış, gecikmiş gastrik boşalma ve tokluk hissi sağlayarak etki gösterir (3). Tip 2 diyabet tedavisinde bu etkilerinden yararlanılarak GLP-1 analogları ve dolaylı yoldan GLP-1 yıkımını önleyerek etki gösteren dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitörleri kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları GLP-1 agonisti olan exanatide, liraglutide ve DPP-4 inhibitörü olan sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptindir. GLP -1 analoglarının fare deneylerinde C hücre hiperplazisi ile ve kalsitonin artışı ile korele olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca bazı çalışmalarda insan tiroid bezinde papiller tiroid kanseri ve nodüler tiroid bezinde normal tiroid bezi dokusuna göre GLP-1 ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (5).

IGF-1 mitojenik ve antiapoptotik etkileri olan endojen bir hormondur. Büyüme hormonunun etkisi ile karaciğerden sentezlenip dolaşıma verilerek sistemik etki ile büyümede rol almaktadır. Ayrıca periferik dokudan (kemik) otokrin/parakrin sentezlenmektedir. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoziste rol almaktadır (6, 7). GH/IGF-1 sinyalinin tiroid fonksiyonu ve morfolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Tiroid stimule edici hormon (TSH) varlığında Büyüme hormonu (GH) etkisi ile tiroid bezinde IGF-1 reseptörleri eksprese olmakta ve tiroid hücrelerinde proliferasyon gelişmektedir (8). Yapılan çalışmalarda serum IGF-1 artışının

gözlendiği akromegali hastalığı tiroid bezinde büyüme ve tiroid kanseri ile ilişkilendirilmiştir (9).

Leptin adipoz dokudan salınan bir hormondur. Leptin salınımı vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ dokusu ile direk ilişkilidir. Leptinin akut ve kronik etkileri vardır. Aşırı yeme durumunda serum leptin konsantrasyonunun 12 saatte %50 arttığı, 24 saatlik açlık sonrasında ise serum leptin konsantrasyonunda %30 azalma olduğu gösterilmiştir (10). Santral sinir sisteminde hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak nöropeptit-Y ve agouti ilişkili peptid sentezini azaltır ve α -melanosit stimule edici hormon ve kokain ve amfetamine bağlı peptid sentezini artırır. Böylece iştahı baskılar ve enerji metabolizmasını artırır (11). Leptin solid tümörlerle ilişkilendirilmekte ancak patogenezi bilinmemektedir. Kanser hücrelerinde leptin reseptör ekspresyonunu gösteren çalışmalar vardır. Leptinin kanser hücrelerinde büyüme ve proliferasyonu artırdığı düşünülmektedir (11). Tiroid kanserli hastalarda da serum leptin seviyesinin ve tiroid bezinde leptin ve Ob-R ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (12, 13).

Biz tiroid kanserinin GLP-1, IGF-1 ve leptin reseptör ekspresyon artışı ile ilişkili olabileceğini ve ayrıca obezitede tiroid kanser sıklığının arttığını düşünmekteyiz. Amacımız opere olmuş tiroid kanserli ve tirod kanseri olmayan hastaların parafin kesitlerinde immunohistokimyasal boyama yöntemiyle GLP-1, IGF-1 ve leptin reseptör ekspresyonu bakarak tiroid kanserinin GLP-1, IGF-1 ve leptin ile ilişkisini karşılaştırmalı olarak göstermektir. Ayrıca bu hastalar obezite ve diyabet açısından değerlendirilerek tiroid kanserinin obezite ve diyabet ile ilişkisini göstermek ve bu ilişkide GLP-1, IGF-1 ve leptin reseptör ekspresyonunun rolünü göstermek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Kanseri

Dünya genelinde tiroid kanser insidansı 100000 de 9'dur. Yaşla birlikte tiroid kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Tiroid kanseri tüm malign neoplazilerin %1 inden azını oluştururken endokrin sistemin ise en sık görülen malignitesidir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görülmektedir. Erkeklerde ve yaşlılarda prognoz daha kötüdür. Tiroid kanserlerinde klinik rastlantısal saptanan asemptomatik hastalıktan 6 ay surveyi olan anaplastik kansere kadar değişik seyir gösterebilmektedir (1, 14).

Tablo 2.1. Tiroid kanseri sınıflandırılması

Tiroid foliküler hücrelerinden köken alan tiroid kanserleri	Diferansiye tiroid kanserleri	Papiller tiroid kanseri
		Foliküler tiroid kanseri
	Hurtle hücreli tümörler	
	Anaplastik tiroid kanserleri	
Parafoliküler C hücrelerinden köken alan tiroid kanseri	Medüller tiroid kanseri	
Diğer hücrelerden köken alan tiroid kanserleri (lenfositler, stroma, vasküler elemanlar)	Tiroid lenfoması	
	Nadir diğer kanserler	
Metastaz	Akciğer, meme, malign melanom, renal hücreli karsinom	

Dünya genelinde tiroid kanseri insidansı artmaya devam etmektedir. Uluslararası kanser enstitüsünün yaptığı surveyans, epidemiyoloji ve son sonuç (SEER) programına göre Amerika Birleşik Devletlerinde 1975 ile 2013 yılları arasında papiller tiroid kanser insidansı %3 artmıştır. Ayrıca 2006 2010 yılları arasında

tüm kanserler içinde insidansı en çok artan kanserin tiroid kanseri olduğu görülmüştür. Bunda en büyük etkenin görüntüleme tetkiklerinin ve kanser taramasının artması olduğu düşünülmektedir. Ancak insidansının artmasına rağmen mortalite değişmemektedir. Ayrıca tiroid mikrokarsinom insidansında artış olduğu gibi >4 cm ve >6 cm üzerindeki tümörlerin insidansında da artış saptanmıştır. Bu nedenlerle tiroid kanser insidans artışının sadece görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla açıklanamayacağı, tiroid kanser artışına neden olan bilmediğimiz etyolojik nedenlerin olduğu düşünülmektedir (15-18).

Tiroid kanseri geliştiği hücre grubuna göre Tablo 2.1'deki gibi sınıflandırılmaktadır.

2.1.1. Diferansiye tiroid kanseri

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) en sık görülen tiroid kanseridir. Tiroid kanserlerinin %90 ını oluşturmaktadır (19). Tiroid foliküler epitel hücrelerinden köken alır. Yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülmektedir (20). DTK'nin papiller tiroid kanseri (PTK) ve folliküler tiroid kanseri (FTK) alt tipleri vardır.

2.1.1.1. Tipleri

2.1.1.1.1. Papiller tiroid kanseri

En yaygın görülen tiroid kanseridir. Tüm tiroid kanserlerinin %80 ini oluşturmaktadır (20). Radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir. Özellikle çocukluk çağında baş ve boyuna uygulanan radyasyon tedavisinden 10 – 40 yıl sonra PTK görülme riski artmaktadır (2). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. PTK yavaş büyüme eğilimindedir. İnfiltratif ve multisentrik olma eğilimindedir. PTK'ler en sık lenfojen yolla metastaz yapmaktadır. Önce aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına metastaz görülür. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir, %10-15 sıklıkla görülür ve küçük metastazlarda I131 tedavisine yanıt %70 tir. Diğer tiroid kanserlerine göre daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte 45 yaşından sonra tanı alanlarda agresif seyir gösterebilmektedir (20). %95 sporadik, %5 ailesel PTK görülmektedir. Ailesel PTK'ler otozomal dominant

(OD) geçiş gösteren ailesel sendromlarla birliktelik göstermektedir ve ailesel PTK ların klinik seyri sporadik PTK'lere göre daha agresif seyretmektedir (21). (Tablo 2.2).

Son zamanlarda medüller olmayan ailesel tiroid kanseri tanımlanmıştır. Ailede en az 3 kişide olan ve diğerk sendromlara eşlik etmeyen tiroid kanseri olarak tanımlanmaktadır. Daha genç yaşta görülmektedir. Sporadik kansere göre daha agresif seyrettiğini gösteren çalışmalar vardır. Bir çok gen mutasyonu ile ilgili çalışma yapılmakta ise de henüz genetik geçişi ve patogenezi aydınlatılamamıştır (22).

Tablo 2.2. Ailesel PTK zelikleri. Kaynak (20, 23, 24) lardan düzenlenmiştir.

Ailesel Sendrom	Mutasyon	Eşlik Eden Hastalıklar	Geçiş zelliğı
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 benign neoplaziler Adrenal, gastrik, santral sinir sistemi, pankreatik, hepatik ve duodenal maligniteler	Otozomal dominant
Turcot Sendromu	Tip 1- MSH2, MLH1, PMS2 Tip 2 – APC	Tip 1 de ailesel olmayan polipler, kolorektal kanser ve glioblastom Tip 2 de multiple ailesel polipler, kolorektal kanser ve medulloblastom	Tip 1 Otozomal resesif Tip 2 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 malign olmayan durumlar	Otozomal dominant

PTK'ler histolojik özelliklerine göre klasik tip ve varyant tip olarak sınıflandırılmaktadır. Varyant tip PTK'lerin özellikleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Varyant tip PTK'lerin özellikleri. Kaynak (19, 25) den düzenlenmiştir.

Foliküler varyant	%10 sıklıkla görülür. Kapsülsüzdür. Prognoz klasik tipe benzer, iyidir. Psammom cisimlerinin varlığı ile FTK'den ayrımı yapılır. BRAF gen mutasyonu görülür.
Enkapsüle folliküler varyant	% 10 sıklıkla görülür. İyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Ekstratiroidal yayılım ve rekürrens riski düşüktür. Prognoz iyi. Kapsülsüz foliküler varyantın aksine RAS gen mutasyonu görülür.
Yüksek hücreli varyant	%4 sıklıkla görülür. %50 si yüksek silindirik hücrelidir. Daha geç yaşta görülür (ortalama yaş 50). Klasik PTK'ye göre daha ileri evrede olur ve rekürrens daha sıktır. Prognoz klasik PTK'ye göre kötü. BRAF gen mutasyonları %80 inde görülür.
Diffüz sklerozan varyant	%3 sıklıkla görülür. Yoğun skleroz ve bol psammoma cisimcikleri vardır. Sıklıkla çocuk ve adolesan çağda görülür. Lenf nodu ve akciğer metastazı sıktır.
Hobnail hücreli varyant	Çekirdek sitoplazmanın apikalinde bulunur ve sitoplazma membranı apikalde çıkıntı yapar. BRAF gen mutasyonu sıktır. Uzak metastaz ve tümör ilişkili ölüm sık görülür.
Prizmatik hücreli (kolumnar hücreli) varyant	Daha çok erkeklerde görülür. Papiller ve trabeküler yapılar ve oval şekilli içi boş folliküler yapıları içerir. %90 uzak metastaz görülür. Üçte birinde BRAF gen mutasyonu görülür.
Kribriform varyant	APC gen mutasyonu %40 görülür. FAP ile ilişkilidir. Kolon taraması önemlidir.
Diğer varyantlar	Şeffaf hücreli tip, insüler tip, lipamatöz tip, trabeküler (solid) tip, onkositik tip , makrofoliküler tip gibi bir çok histolojik alt tip vardır.

Boyut ve yayılım özelliklerine göre ise PTK'ler mikrokarsinomlar, tiroid bezinde sınırlı karsinomlar ve tiroid bezinin dışına yayılım gösteren karsinomlar olarak sınıflandırılabilirler. Mikrokarsinomlar 10 mm den küçük tümörlerdir ve “okkült” olarak da adlandırılırlar. Mikroskopik ve sessiz kalma eğilimindedirler. Papiller mikrokanser insidansı son yıllarda artmıştır. Bu durumun radyolojik tekniklerin artması ve daha sık kullanılması sonucu erken teşhise bağlı olduğu düşünülmektedir (26). Otopsi serilerinde mikrokarsinom görülme sıklığı %35'tir (20).

Papiller mikrokarsinom da PTK gibi multifokal olma ve ekstratiroidal yayılım gösterme eğilimindedir. Tanı anında lenf nodu metastazı ve akciğer metastazı görülebilmektedir. Prognozu PTK'ye göre iyi olmakla birlikte bazı papiller mikrokarsinomlar agresif seyir gösterebilmektedirler. Tümör boyutunun prognoz ve rekürrensi artırmadığı bilinmektedir ancak yapılan bazı çalışmalarda tümör boyutunun lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.1.1.2. Foliküler Tiroid Kanseri

İkinci sıklıkta görülen tiroid malignitesidir. Tüm tiroid kanserlerinin %14'ünü oluşturur. İyot eksikliği olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Yaşlılarda prognozu daha kötüdür. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat fazla görülmektedir. PTK'lere göre daha kötü prognoza sahiptir. Hematojen yayılım gösterme eğilimindedir. Lokal lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve akciğere ve kemiğe metastaz yaparak yayılır (1,20,27).

Hurtle hücreli ya da diğer adıyla onkositik hücreli foliküler karsinom foliküler büyüme paterni gösterir. Sitoplazması çok sayıda mitokondri olması nedeni ile granüler eozinofilik görünümündedir. Dünya sağlık örgütü tarafından foliküler karsinomun histolojik varyantı olarak kabul edilmiştir. Rekürrens, metastaz ve mortalite ile ilişkilidir (19).

Foliküler karsinom minimal invaziv (kapsülsüz) ve yaygın invaziv kanserler olarak sınıflandırılmaktadır. Minimal invaziv kanserler kapsülsüz ya da ancak mikroskopla görülecek ince kapsülü ve minimal invazyonu olan kanserlerdir. Sessiz tümörlerdir. Mortalite %5 in altındadır. Yaygın invaziv kanserler ise ekstratiroidal ve damar invazyonu olan tümörlerdir ve mortalite %5 ile %30 arasındadır (19, 28).

Foliküler adenom ve karsinom PTEN gen mutasyonu ile ilişkili ailesel sendrom olan Cowden sendromu ile birliktelik gösterebilir. Cowden sendromu OD kalıtımla geçer ve tablo 2 de gösterildiği gibi solid kanserler ve malign olmayan durumlarla birliktelik gösterir (24).

2.1.1.2. Patogenez

2.1.1.2.1. İyonizan ışınlar

Özellikle çocukluk çaığında baş ve boyuna uygulanan iyonize radyasyonun tiroid kanseri etyolojisinde kesin rol aldığı bilinmektedir ve papiller tiroid kanseri radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir (2).

Radyasyon kromozomal kırıklara, DNA da genetik yeniden düzenlenme, tümör süpresör gen kaybına ve DNA tamir mekanizmalarının bozulmasına yol açarak tümörogeneze katkıda bulunmaktadır (29). Ayrıca RET/PTK yeniden düzenlenmesinin çoğunlukla radyasyonla ilişkili PTK'lerde görüldüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30).

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan radyoaktif I131'in ise tiroid kanser riskini artırdığını gösteren kanıt yoktur (31).

2.1.1.2.2. Ailesel sendromlar

Papiller tiroid kanserlerinin % 95'i sporadik, %5'i aileseldir. Ailesel papiller kanserler genellikle OD geçiş gösterir ve sporadik papiller kanserlere göre daha agresif prognoz göstermektedir. Bu nedenle papiller tiroid kanserinin genetiğine eğilim önem göstermektedir (21). PTK ilişkili ailesel sendromlar **şekil 2 de** gösterilmektedir.

2.1.1.2.3. Genetik faktörler

BRAF gen mutasyonu PTK'de en sık görülen genetik değişikliktir. Klasik PTK'lerin yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Yüksek silendirik hücreli PTK'de daha sık görülmektedir ve ektranodal invazyon, servikal lenf nodu ve uzak metastaz ile ilişkilidir (32).

RET/PTC ve NTRK yeniden düzenlenmesi de PTK'de sık görülmektedir. RET/PTC yeniden düzenlenmesi çoğunlukla iyonize radyasyona maruziyetle ilişkili PTK'lerde görülmektedir. Radyasyonun DNA çift zincirinde kırılmalara neden olarak ve oksidatif stres yaratarak bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (29,30).

RAS gen mutasyonları (NRAS, HRAS, and KRAS) ise foliküler adenom ve karsinom ile ilişkilidir. NRAS, FTK'de %20-50 sıklıkla görülmektedir. Ancak foliküler varyant PTK'de da klasik PTK'ye göre RAS gen mutasyonuna sık rastlanmaktadır. Ayrıca RAS gen mutasyonu az diferansiye tiroid kanserinde de sık görülen onkojenik defektir (32).

RAS, BRAF ve RET onkogen mutasyonlarının MAPK sinyal yolağının aktivasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. MAPK yolağının fazla aktive olması ise vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEBFA), matriks metalloproteinazlar (MMPs), inhibitin, vimentin, MET, NF- κ B, HIF1 α , EGVEGF, transforming büyüme faktörü- β (TGF β), and trombospondin 1 (TSP1) gibi onkogenlerin yapımını artırmakta ve kanser gelişimine neden olmaktadır (33).

PAX8/PPAR gama yeniden düzenlenmesinin ise yapılan çalışmalarda folliküler adenom ve karsinomlar için spesifik olduğu gösterilmiştir. Folliküler adenomlarda %10 , karsinomlarda %41 oranında görülmektedir (34). Kanser undiferansiye olunca PAX8/ PPAR gama translokasyonunu gösteren PPAR gama ekspresyonundaki artış kaybolmaktadır. Sahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PPAR gama immunohistokimyası translokasyonu saptamak için kullanılabilir (35).

Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda FOXE1 geninin ve NKX2-1 loküsünün PTK ile birliktelik gösterdiği görülmüş ve 9q22.23 ve 14q13.3'de lokalize 2 SNP nin PTK ve FTK riskini arttırdığı gösterilmiştir (36, 37).

Tüm bu nokta mutasyonları, kromozomal mutasyon ve gen yeniden düzenlemeleri MAPK, JAK-STAT, Scr, PI3K/akt, NF- κ B , Wnt- β -katenin, TSHR ve notch sinyal yollarını etkilemekte ve tiroid kanserinde büyüme, invazyon ve metastaza neden olmaktadır. Bu nedenle bu yollarla etkili olabilecek tedavi ajanları geliştirilebilmesi amacıyla çok fazla çalışma yapılmaktadır (33).

2.1.1.2.4. İyot eksikliği

Yapılan çalışmalarda iyot eksikliği ile tiroid kanseri insidansında artış gözlenmemiştir. Ancak iyot alımı yeterli olan ülkelerde tüm tiroid kanserlerinin %80'i iyi diferansiye tiroid kanseri ve bunların da %60-80'i papiller kanserlerden oluşmakta iken iyot alımı yetersiz olan ülkelerde daha agresif histolojik tipler olan folliküler ve anaplastik tiroid kanser oranı artmakta, PTK oranı ise bir miktar azalmaktadır (38).

2.1.1.2.5. Tiroid Bezinin Diğer Hastalıkları

Hashimato tiroiditi ile diferansiye tiroid kanseri arasında özellikle de PTK arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (39,40). Bu ilişkinin her iki hastalığın da benzer immünohistokimyasal, morfolojik özellikleri ve RET/PTK gen yeniden düzenlemesi ile benzer moleküler profile sahip olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (41).

Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada toksik multinodüler guatr (TMNG), toksik nodüler guatr (TNG) ve graves hastaları operasyon öncesi ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve malign görünümlü ya da şüpheli nodüllerden ince iğne aspirasyon biyopisi yapılmıştır. Histopatolojik olarak malignite bulgusu olan hastalar opera edilmiştir. Graves hastalarında tespit edilen 51 nodülden 5'inde (%9.8) PTK saptanmıştır (42).

2.1.1.2.6. TSH, Büyüme faktörleri ve hormonlar

TSH, TSHR ekspresyonuna neden olarak direk etkiyle ya da otokrin büyüme faktörleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) üzerinden indirekt etkiyle tirositlerin büyümesine neden olmaktadır (33).

TSH'nin insanlarda tiroid kanseri gelişimi ile ilişkisini göstermeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Jiaojiao Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH'nin yüksek değerleri özellikle PTK ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuş ayrıca TSH yüksekliği ile hastalığın evresinin ve lenf nodu metastazının da orantılı artmış olduğu gözlenmiştir. Ancak çalışmanın sonunda TSH için bir sınır değer belirlemenin zor olduğu belirtilmiştir (43).

Reproduktif dönemde kadınlarda tiroid kanserinin daha sık görülmesi hormonal etkinin olduğunu düşündürmektedir. Ancak kesin ilişki kuran çalışma yoktur. Mary Anne Rosing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid kanserinin ilk doğum yaşı, son doğum yaşı, emzirme gibi durumlarla anlamlı ilişkisi bulunmamış ancak yakın zamanda olan gebelik durumu ile tiroid kanserinin sıklığında artış görülmüştür. Bu durum da gebelik durumunda tiroid kanserinin gecikmesi ile ilgili olabilir şeklinde yorumlanmıştır (44). Ancak gebelikte TSH düzeyinin yüksek bulunduğu çalışmaların olması gebelikte TSH düzeyinin artmasına bağlı tiroid kanser riskinin arttığını düşündürmektedir (45).

VEBF’de tiroid kanseri patogenezinde rol almaktadır. VEBF artmış ekspresyonu lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (14, 33).

Ayrıca son yıllarda ghrelin, obestatin, GLP-1, IGF-1 ve leptin gibi birçok sitokin ve hormon da tiroid kanseri patogenezinde suçlanmaktadır. GLP-1, IGF-1 ve leptinden ileride ayrıntılı bahsedilecektir. İnsulin direnci ve obezite de tiroid kanser patogenezinde suçlanmaktadır. Ayrı bir başlık olarak (Bakınız 2.5) anlatılacaktır.

2.1.1.3. Evreleme

Diferansiye tiroid kanseri TNM evrelemesi (AJCC kanser evrelemesi 7. Düzenleme).

Tablo 2.4. Diferansiye tiroid kanser evrelemesi. AJCC kanser evreleme 7. edisyon (2010) dan düzenlenmiştir.

T-Primer Tümör
Tx : Primer tümör değerlendirilmesi yapılamamaktadır.
T0 : Primer tümör ile ilgili bulgu yok.
T1 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı≤2 cm
T2 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı>2cm, ancak ≤4 cm
T3: Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı>4 cm veya herhangi bir boyuttaki tümörde minimal ekstratiroidal yayılım (Sternohiyoid kas veya peritiroidal yumuşak doku tutulumu gibi)
T4a: Herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına çıkarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu yapan tümör
T4b: Herhangi boyutta, prevertebral fasya, karotid arter veya mediastinal damar invazyonu yapan tümör
Anaplastik tip tümörlerin hepsi T4 olarak kabul edilir.
T4a: İntratiroidal (Rezektabl)
T4b: Ekstratiroidal invazyon (İrrezektabl)
N-Bölgesel Lenf Nodları
Bölgesel lenf nodları olarak santral ve lateral boyun kompartmanlarıyla üst mediastinal lenf nodları kastedilmektedir.
Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememektedir.
N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1a: 6. Seviye (Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal/Delphian lenf nodları) lenf nodları
N1b : Unilateral, bilateral veya kontrlateral boyun veya üst mediastinal lenf nodları invaze
M-Uzak Metastaz
Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir.
M0: Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var.

Tablo 2.4'ün devamı: Diferansiye tiroid kanser evrelemesi. AJCC kanser evreleme 7. edisyon (2010) dan düzenlenmiştir.

Evreler		
	Hasta yaşı <45	Hasta yaşı ≥ 45
Evre I	Herhangi T ve N, MO	T1, NO, MO
Evre II	Herhangi T ve N, M1	T2, NO, MO
Evre III		T3, NO, MO
		T1, N1a, MO
		T2, N1a, MO
		T3, N1a, MO
Evre IVA		T4a, NO, MO
		T4a, N1a, MO
		T1, N1b, MO
		T2, N1b, MO
		T3, N1b, NO
		T4a, N1b, MO
Evre IVB		T4b, Herhangi N, MO
Evre IVC		Herhangi T ve N, M1

Tiroid kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi prognozu belirlemek, tedavi stratejileri geliştirmek ve riski tanımlayıp takip planı yapabilmek için operasyon sonrası evreleme yapılmaktadır. Amerikan kanser ortak komitesinin yaptığı TNM evreleme sistemi (Tablo 2.4), Mayo kliniğın kullandığı MACIS evreleme sistemi gibi evreleme sistemleri vardır. Ancak operasyon sonrası yapılan bu evrelemelerin hiçbirisi mortaliteyi göstermede tek başına yeterli değildir. Bu evreleme sistemleri prognozu etkileyen histopatoloji, moleküler yapı, metastazın boyutu ve yeri gibi diğer özellikleri içermemektedir (19, 46).

Bu nedenle Amerikan tiroid derneği tarafından 2009'da tiroid kanseri risk değerlendirme sistemi yapılmıştır (19) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Tiroid Kanseri Risk Değerlendirme Sistemi. Kaynak (19) dan düzenlenmiştir.

Düşük risk	PTK için aşağıdakilerden hepsinin olmasında: • Lokal ve uzak metastaz yok • Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş • Lokal invazyon yok • Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri) • Damar invazyonu yok • I 131 tutulumu tiroid yatağının dışında yok • Klinik olarak N0 ya da 5 mikrometastatik lenf nodu olması (<0.2 cm) İntratiroidal enkapsüle foliküler varyant PTK İntratiroidal, kapsüler invazyon ve/veya minimal damar invazyonu (<4 alan) olan iyi diferansiye FTK İntratiroidal, unilokal ya da multifokal, BRAF mutasyonu pozitif (biliniyorsa) papiller mikrokanser
Orta risk	Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik tümör invazyonu Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında RAI bağımlı metastatik odak bulunması Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri) Vasküler invazyon yapan PTK Klinik N1 ya da 3 cm in altında 5 ten fazla lenf nodu tutulumu olması Ekstratiroidal yayılım ve BRAF mutasyonu (biliniyorsa) olan multifokal papiller mikrokarsinom
Yüksek risk	Peritiroidal yumuşak dokuya makroskopik tümör invazyonu Tümörün tamamen çıkartılmaması Uzak metastaz Operasyon sonrası uzak metastaz düşündüren tiroglobulin seviyesi 3 cm in üzerinde patolojik lenf nodu tutulumu Yaygın damar invazyonu (>4 alan) olan FTK

2.1.1.4. Kötü Prognostik Faktörler

2.1.1.4.1. Yaş, Cinsiyet ve Aile Öyküsü

Yaş önemli bir prognostik faktördür. Diferansiye tiroid kanseri Amerikan kanser ortak komitesinin yaptığı evrelemede (TNM) yaşa göre evreleme yapılan tek kanserdir. 45 yaş altındaki hastalar 45 yaş üstündeki hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir. 45 yaş altında evre 3 ve 4 hasta tanımlanmamaktadır (Tablo 2.4) (47). Ancak Tanaka ve arkadaşlarının, Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları 2 ayrı çalışmada da 45 yaş sınır alındığında rekürrenste 45 yaş altı ve üstünde anlamlı fark saptanmazken sınır 50 yaş olarak alındığında 50 yaş üstünde rekürrenste anlamlı derecede artış olduğu saptanmıştır (48,49).

Gençlerde agresif ya da ilerlemiş hastalıkta dahi sağ kalımın daha yüksek olduğu görülmektedir (50). Yi-Chiung Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşla birlikte tiroid spesifik genlerde değişiklik olmadığı ancak immunité ilişkili yollarda yanıtın bozulduğu görülmüş ve natuler-killer (NK) hücre ilişkili sitotoksitenin yaşla artmasının PTK'de yaşla ilişkili kötü prognozda etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca yaşla birlikte tiroid hücrelerinde glikolizin artmasının radyoaktif iyot tedavisine yanıtın azalmasında rol alabileceği öngörülmüştür (51).

Diferansiye tiroid kanseri kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir ancak erkeklerde prognoz daha kötüdür. Kadınlarda tiroid kanseri premenopozal dönemde sık görülmektedir. Bu nedenle tiroid kanser gelişiminde östrojenin rolü olduğu düşünülmektedir. Tiroid foliküler hücrelerinde östrojen reseptörü (ER) bulunmaktadır. Östrojenin ER'sine bağlanarak tiroid foliküler hücrelerinde proliferasyon, invazyon ve metastazdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (52,53). J. Jonklaas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 55 yaş altındaki kadınlarda evre 1 ve 2 PTK'de kansere bağlı ölüm riskinin erkeklere göre çok az olduğu görülmüştür. İleri evre kanserde risk eşitlenmektedir. 55 yaş üstünde de erkek ve kadınlarda prognoz benzer görülmüştür. 55 yaş sonrası menapozal dönem olması nedeniyle kadınlarda hormonal etkinin yani östrojenin koruyucu rol oynayabileceği düşünülmüştür. ER pozitifliğinin premenopozal dönemde tiroid kanserin sık görülmesinden, postmenopozal dönemde ise kötü prognozdan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (54).

Diferansiye tiroid kanseri özellikle de PTK, OD geçiş gösteren bazı ailesel sendromlarla birliktelik gösterebilmektedir (Tablo 4.2). Ailesel sendromlarla birliktelik gösterdiğinde prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca Son zamanlarda medüller olmayan ailesel tiroid kanseri tanımlanmıştır. Ailede en az 3 kişide olan ve diğeri sendromlara eşlik etmeyen tiroid kanseri olarak tanımlanmaktadır. Daha genç yaşta görülmektedir. Sporadik kansere göre daha agresif seyrettiğini gösteren çalışmalar vardır. Bir çok gen mutasyonu ile ilgili çalışma yapılmakta ise de henüz genetik geçişi ve patogenezi aydınlatılamamıştır (22,55).

2.1.1.4.2. Histopatolojik özellik

Diferansiye tiroid kanserinin %90'ını PTK, %10'unu FTK oluşturmaktadır. PTK ve FTK aynı hücreden köken almakla birlikte farklı histolojik patern ve alt tiplere sahiptir. FTK az görülmekle birlikte prognozu PTK'ye göre kötüdür. Güney Karolina'da 36725 hasta ile yapılan çalışmada FTK'nin daha geç yaşta ve daha ileri evrede görüldüğü ayrıca uzak metastazın sık olduğı saptanmıştır (56).

İyi diferansiye tiroid kanserinin nadir görülen ancak kötü prognozla seyreden histolojik alt tipleri vardır. Örneğin uzun hücreli, insular hücreli ve enkapsüle olmayan kolumnar hücreli PTK'ler iyi diferansiye tiroid kanserine göre lokal ve uzak yayılım ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu histolojik alt tiplerin tanımlanması daha agresif tedavi verilmesinin ön görülebileceğinden önemlidir (57). ATA tiroid kanseri risk sınıflandırma sisteminde de agresif histolojik alt tip varlığı orta risk olarak değerlendirilmiştir (19) (Tablo 2.5).

2.1.1.4.3. Radyasyon maruziyeti

Özellikle çocukluk çağında baş ve boyuna uygulanan iyonize radyasyonun tiroid kanseri etyolojisinde kesin rol aldığı bilinmektedir (38). Ancak prognoza etkisi net değildir. Chernobil sonrası görülen tiroid kanseri vakalarında özellikle solid alt tip PTK'lerde RET yeniden düzenlenmesi saptanmış ve bu kanserlerin daha agresif, daha yaygın olduğı ve uzak metastaz yaptığı görülmüştür (58). Başka bir çalışmada ise radyasyonun mikrokarsinom riskini artırdığı ancak normal süreçte görülen tiroid kanseri ile benzer klinik seyrinde olduğı görülmüştür (59).

2.1.1.4.4. Tümör Çapı ve Multifokalite (Çok Odaklılık)

ATA risk sınıflandırma sistemine göre tiroid bezi içinde sınırlı tüm PTK'ler düşük riskli kategoridedir. Tümör boyutu 2-4 cm arasında olanlarda rekürrens %5-6 iken 4 cm'den büyük tümörlerde rekürrens %8-10 bulunmuştur. (60) Düşük riskli kanserler olan mikrokanserler ise çok odaklı olduklarında rekürrens %2-4 artmaktadır (61).

2.1.1.4.5. Tiroid Dışı İnvazyon

Tiroid dışı invazyon kötü prognostik faktördür. ATA risk sınıflandırma sistemine göre ekstratiroidal invazyon görüldüğü anda düşük riskten söz edilemez. Minimal bir invazyon varsa orta risk kategorisindedir ve nüks riski intratiroidal kanserle benzerdir. Ancak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu varsa nüks ve mortalite riski çok artmaktadır (62).

2.1.1.4.6. Damar invazyonu

Tümörün direk damar lümeninin içine doğru uzanması ya da damar lümeninde tümör agregatının görülmesi damar invazyonu olarak tanımlanır ve kötü prognostik faktördür. Özellikle FTK'de 4 ve daha fazla damar invazyonu görülmesi rekürrens ve mortaliteyi artırmaktadır (63,64). ATA risk sınıflandırma sisteminde de PTK için damar invazyonunun olmaması FTK için ise minimal damar invazyonu olması düşük risk olarak belirtilmiştir (19)(Tablo 2.5).

2.1.1.4.7. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazının diferansiye tiroid kanserinde sağ kalımı azalttığını (65) ya da tam tersine sağ kalıma etkisinin olmayıp sadece rekürrensi artırdığını gösteren çalışmalar vardır (66).

Papiller tiroid kanserinde servikal lenf nodu metastazı çok sık görülmekle birlikte tanı anında lenf nodu palpable dahi olsa mortalite üzerine etkisi olmadığı ancak lokal rekürrensi artırdığı kabul edilmektedir (20).

TNM evreleme sisteminde lenf nodu metastazı lokalizasyonuna göre evrelenmektedir. Boyut ve sayı gibi özelliklerden söz edilmemektedir. Oysa ki mikrometastazlarda rekürrens riski %3-%4 iken 3 cm'nin üzerindeki metastazlarda rekürrens riski %32'ye kadar artmaktadır. Ayrıca 5 ve daha az mikrometastaz (<0.2 cm) olduğunda %5'in altında rekürrens riski varken, 5'ten fazla mikrometastaz ya da 1 tane 3 cm'den büyük lenf nodu metastazı olduğunda rekürrens %20'ye kadar artmaktadır (67). 2009 ATA risk sınıflandırma sisteminde de boyut ve sayıdan söz edilmezken çalışmalar doğrultusunda modifiye ATA risk sınıflandırma sisteminde boyut ve sayı sınıflandırmaya dahil edilmiştir (19).

2.1.1.4.8. Uzak Metastaz

Foliküler tiroid kanserinde vasküler invazyon sık görülür ve %30-%55 sıklıkla görülen uzak metastazla ve mortalite ile ilişkilidir. Papiller tiroid kanseri ise tiroid dokusuna ve servikal lenf noduna sınırlı kalma eğilimindedir. Vasküler invazyon yoluyla özellikle akciğer ve kemikte görülen uzak metastaz nadirdir ancak hastalık ilişkili mortalite nedenidir (1,19). Yapılan çalışmalarda tanı anında FTK'lerde PTK'ye göre uzak metastaz daha sık saptanmış ve hastalık ilişkili mortalite ile korele bulunmuştur (56, 68).

2.1.1.4.9. Onkogenler

Son zamanlarda onkogenlerin prognoz ve mortalite üzerine etkisi ile ilgili çok fazla çalışma yapılmaktadır.

Modifiye ATA risk sınıflandırma sisteminde intratiroidal BRAF mutasyonu pozitif (biliniyorsa) unilokal ya da multifokal papiller mikrokanser düşük riskli kabul edilirken, ekstratiroidal yayılım ve BRAF mutasyonu (biliniyorsa) olan multifokal papiller mikrokarsinom orta riskli kabul edilmiştir (19) (Tablo 2.5). Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda da PTK da BRAF mutasyon pozitifliği ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı, rekürrens, ileri evre ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (69,70). BRAF mutasyonuna TERT mutasyonu eşlik ettiğinde ise sadece BRAF mutasyonuna göre mortalite anlamlı derecede arttığı görülmüştür (70).

P53 gen mutasyonu daha çok kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserinde görülür. Ancak yapılan bazı çalışmalarda P53 gen mutasyonu PTK ve FTK da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (71,72). Nikiforova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada P53 mutasyonu olan tüm PTK'li hastalarda BRAF mutasyonu gözlenmiş ve bu durum akciğer metastazı ile ilişkili bulunmuştur. P53 mutasyonu olan FTK'lerde ise geniş invazyon görülmüştür (72).

2.1.1.4.10. Tedavi ilişkili faktörler

Operasyon sırasında tümörün tamamının çıkartılmaması, hastalığın evresine uygun cerrahi tedavinin yapılmaması ya da kötü prognostik faktör varlığına rağmen operasyon sonrası ablasyon tedavisinin yapılmaması gibi durumlar sağ kalımı kötü yönde etkilemektedir (73).

2.1.2. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri (MTK) tüm tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır. Nöral krest kaynaklı parafoliküler C hücrelerinden köken almakta ve nöroendokrin tümör gibi davranış göstermektedir. Kalsitonin, kortikotropin salgılatıcı hormon, B melanosit uyarıcı hormon, karsinoembriyonik antijen, kromogranin, histaminaz ve serotoninin aralarında olduğu birçok hormon ve peptid MTK'den salgılanır. Bunlardan kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen tümör belirteci olarak kullanılabilir ve serum konsantrasyonları direk tümör yükü ile ilişkilidir (74).

Tüm MTK vakalarının %20-25'i aileseldir, geri kalanı ise sporadik olarak görülmektedir. Ailesel MTK'ler ise OD geçişli olan multiple endokrin neoplazi sendromu 2'nin bir parçası olarak görülebildiği gibi izole olarak da görülebilir. Bu durum ailesel MTK olarak adlandırılır ve yine OD geçişlidir. Ailesel MTK'lerin tanımlanması genetik danışmanlık ve tedavi yaklaşımları açısından önemlidir (14,75) (Tablo 2.6).

Sporadik MTK 4 ve 6. dekatlar arasında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır. Ailesel MTK'de ise kadın erkek oranı benzerdir ve daha erken yaşlarda görülmektedir (74, 76).

Sporadik MTK diferansiye tiroid kanseri ile benzer şekilde prezente olmaktadır. Sert bir nodül veya lenfadenopati palpe edilebilir. Genellikle tek taraflı nodül görülmektedir. Parafoliküler C hücrelerinin prezentasyonuna uygun olarak tiroid bezinin üst 2/3 ünde saptanır (14). Lokal invazyon yapma eğilimindedir. Tanı anında palpable nodülü olan hastaların %70 inde servikal metastaz %10 unda da uzak metastaz görülmektedir (74). En çok uzak metastazı mediastinum, karaciğer, akciğer ve kemiğe olmaktadır. Ailesel MTK'lere göre prognozu daha iyidir. Ailesel MTK'ler ise çok odaklı ve bilateral olma eğilimindedir. MTK'ler eşlik ettiği sendromla ilgili hastalıklarla prezente olabilmektedir. Ancak tümörün klinik seyri ve yayılım özellikleri sporadik MTK'ler ile benzerdir. Tanı anında palpable nodül ve servikal lenfadenopati sıklıkla mevcuttur. Ancak ailesel MTK'ler sporadik MTK'lere göre daha agresif seyirlidir. Ailesel MTK'ler arasında ise MEN-2B MEN-2A ya göre daha agresif seyretmektedir (1, 14, 76).

Tablo 2.6. Multipl Endokrin Neoplazi Alt Tipleri. Kaynak (74) ten düzenlenmiştir.

MEN2A	MTK, Feokromasitoma , Hiperparatiroidizm görülür. Varyantları: • Kütanöz liken amiloidozun eşlik ettiği MEN2A • Hirschsprung hastalığının eşlik ettiği MEN2A Izole MTK ile seyreden ailesel MTK da MEN2A nın bir varyantı kabul edilmektedir.
MEN2B	MTK ve Feokromasitoma görülür. Bu hastalıklara tipik yüz görünümü, oftalmolojik anomaliler, iskelet sistemi malformasyonları ve ganglionöromatözis eşlik eder.

Medüller tiroid kanserlerinde tümör makroskopik olarak sert ve kapsülsüzdür. Plazmositoid, pembe sitoplazmalı, granüler kromatin içeren oval nükleuslu hücrelerden oluşur ve %80 amiloid içerir. Amiloid tümör hücrelerinin salgıladığı kalsitonini içerir ve kongo kırmızısıyla boyanır. Ailesel MTK'lerde ise C hücre hiperplazisi görülebilir. C hücre hiperplazisi her bir folikülde 6 dan fazla ya da

mikroskopun en küçük büyütmesinde 50 den fazla C hücre görülmesi olarak tanımlanır ve ailesel MTK'ler için prekürsördür. Tiroid dokusunda çok odaklı tümör olması, C hücre hipareplazisi olması ve mikromedüller kalsiyum odakları görülmesi ailesel MTK lehine bulgulardır (14,76,77). MTK'de tümör hücresinin çok geniş histolojik varyantları vardır. Foliküler varyant, papiller varyant, berrak hücreli varyant, onkosistik hücreli varyant, melanosit salgılayan varyant ve daha birçok varyant tanımlanmıştır. Bu varyantların diğer tiroid kanserlerinden ayırımında kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen immunohistokimyası kullanılabilir. Diğer organların nöroendokrin tümör metastazlarında da pozitif olmakla birlikte MTK'nin diğer pirimer tiroid kanserlerinden ayırımında spesifiktir (77).

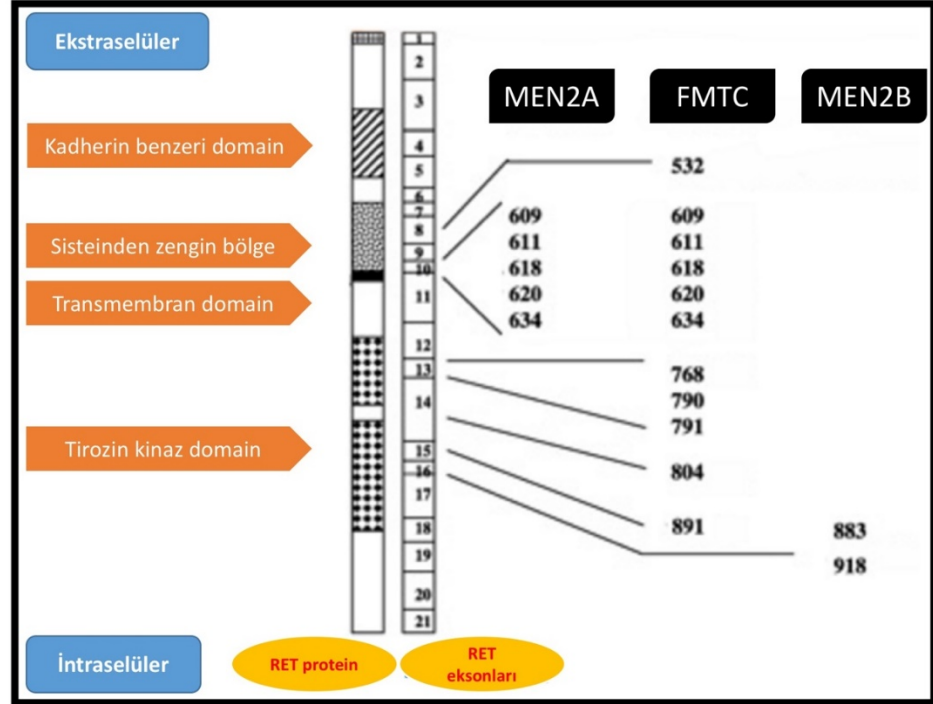
2.1.2.1. Patogenez

Kalıtsal MTK'li hastalarda MEN-2A da %98, MEN2B de %95 ve ailesel MTK'de %88 RET gen mutasyonu tanımlanmıştır. RET 10q11.2 kromozom bandında lokalizedir. Transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Bu reseptör ürogenital sistem, paratiroid ve nöral krestten gelişen adrenal medulla, tiroid C hücreleri, para sempatik ve sempatik gangliyon ve enterik gangliyon gelişiminde rol alır. Ekson 5, 8, 10, 11, 12, 16 ve 19 da yer alan 80 den fazla ret mutasyonu ailesel MTK'ler ile ilişkili bulunmuştur (77).

MEN-2A sendromunda mutasyonlar sıklıkla ekstraselüler sistein zengin domainde lokalize sisteinlerde görülür. Bu bölge ekson 10 ve 11'i ilgilendirir. Ekson 13, 14 ve nadiren ekson 5, 8, 12, 15 ve 19 daki mutasyonlar da MEN-2A ile ilişkili bulunmuştur. Ekson 10 da görülen sys634arg mutasyonu tüm kalıtsal MTK ların %50'sinde görülür. Ailesel MTK da ise ekson 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16 da mutasyonlar görülür. MEN-2A ile aynı muatsyonların görülmesi nedeni ile ailesel MTK MEN-2A'nın varyantı kabul edilmektedir. MEN-2B de ise hastaların %95'inde exon 16 da görülen M918T tek mutasyonu vardır. (Şekil 2.1) (14, 77).

Çok sayıda olan RET muatsyonlarının farklı hücresel mekanizmaları ve sinyal yollarını aktive ettiği ve MEN-2 sendromlarının farklı hastalık fenotipinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu mutasyonlar hastalığın farklı prezentasyonu ve prognozu ile de ilişkilendirilmiştir (77,78).

Sporadik MTK larda da RET mutasyonları saptanmıştır. Sporadik vakalarda RET mutasyonunun tümörögenezisten sorumlu olmadığı ancak progresyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. En çok görülen RET mutasyonu MEN-2B’de görülen M918T mutasyonudur ve bu mutasyon sporadik MTK’lerde de kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca sporadik vakalarda RAS onkogen mutasyonu da saptanmıştır ve prognozu daha iyidir (14,77).



Şekil 2.1. MEN-2 ilişkili RET prototoonkogen ve ekson mutasyonları

2.1.2.2. Evreleme

Tablo 2.7. Medüller tiroid kanser evrelemesi. AJCC kanser evreleme sistemi 7. edisyondan düzenlenmiştir.

Evre I	T1, NO, MO
Evre II	T2, NO, MO T3, NO, MO
Evre III	T1, N1a, MO T2, N1a, MO T3, N1a, MO
Evre IVA	T4a, NO, MO T4a, N1a, MO T1, N1b, MO T2, N1b, MO T3, N1b, MO T4a, N1b, MO
Evre IVB	T4b, Herhangi N, MO
Evre IVC	Herhangi T ve N, M1

2.1.2.3. Prognostik Faktörler

Yapılan tek değişkenli çalışmalara göre hastanın tanı anındaki yaşı, erkek cinsiyet, lokal tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı prognoz ile direkt ilişkili bulunsa da çok değişkenli çalışmalarda sadece yaş ve tümörün evresi bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (79,80). E. Modigliani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanın evresine göre 10 yıllık sağ kalım evre 1 için %100 , evre 2 için %93 , evre 3 için %71 ve evre 4 için %21 olarak bulunmuştur (80).

ATA 2016 meduller kanser kılavuzunda MEN-2 ile ilişkili MTK'ler için mutasyon bölgesine göre risk sınıflaması yapılmış ve M918T mutasyonu en yüksek riskli, A883F ve C634F/G/R/S/W/Y mutasyonları yüksek riskli, diğer mutasyonlar ise orta riskli olarak değerlendirilmiştir. Sporadik MTK'ler için ise TNM sınıflamasına göre risk değerlendirmesi yapılmıştır (74).

Bazı çalışmalarda mortalite ve rekürrensi değerlendirmek için TNM evrelemesinde yer almayan yaş, cinsiyet, kalsitonin seviyesi gibi faktörleri içeren dinamik risk sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Ve bu sistemlerin TNM sistemine ek olarak iyi bir prognoz belirleme sistemi olabileceği öngörülmüştür. Bazı

Çalışmalarda da vasküler invazyon, nodal durum ve operasyon sonrası kalsitonin seviyesi rekürrensle ilişkili bulunmuştur (81,82).

Kalliopi Pazaitou-Panayiotou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da erkek cinsiyet ve tümörün invaziv histolojik özellikte olması azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca tanı anında lenf nodu metastazı olması ve karaciğer metastazının sağ kalıma etkisi olduğu görülmüştür (83).

2.2. Glukagon Benzeri Peptid 1

GLP-1 glukoz hemostazında önemli rol oynayan bir inkretin peptiddir. Yemekten sonra yanıt olarak intestinal L hücrelerinden salınır. 30 aminoasitten oluşmaktadır. GLP-1 reseptörüne bağlanır ve reseptörünü aktive eder. GLP-1 reseptörü G protein bağımlı reseptördür ve beyin, kalp, pankreas, böbrek ve barsaklar gibi birçok organda bulunur (84). Ancak GLP-1 reseptörünün en çok pankreas beta hücrelerinde eksprese olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (85). Pankreas beta hücrelerinde GLP-1 reseptör aktivasyonu sonucu cAMP ve intraselüler kalsiyum artışı olur ve glukoz bağımlı insülin sekresyonu artar. Pankreas alfa hücrelerinde GLP-1 reseptör ekspresyonu azdır ancak yine de hem reseptör bağımlı hem de insülin ve somatostatin etkisiyle glukagon inhibisyonu gerçekleşir. Ayrıca barsaklarda ve santral sinir sisteminde GLP-1 reseptör aktivasyon sonucu gastrik boşalma gecikir, motilite yavaşlar ve doyma hissi gelişir (84,86). Tüm bu etkiler sonucu tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde inkretin bazlı tedaviler geliştirilmiştir. Endojen GLP-1 kısa ömürlüdür. Dipeptidil-peptidaz-4 enzimi (DPP-4) tarafından inhibe edilmektedir. İncretin bazlı tedaviler DPP-4 enzimini inhibe edip endojen GLP-1'in dolaşımında uzun süre kalmasını sağlayan DPP-4 inhibitörleri ve DPP-4 enzimine dirençli GLP-1 analogları olmak üzere 2 grup olarak geliştirilmiştir ve tedavide kullanılmaktadır (84). Bunlardan başlıcaları GLP-1 agonisti olan exanatide, liraglutide ve DPP-4 inhibitörü olan sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptindir. Ancak GLP-1'in pankreas ve tiroid kanseri ile ilişkisi olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. GLP-1 analoglarının fare deneylerinde C hücre hiperplazisi ve kalsitonin artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda insan tiroid bezinde papiller tiroid kanseri ve noduler tiroid bezinde normal tiroid bezi dokusuna göre GLP-1 ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.

Belinde Gier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meduller tiroid kanserli vakaların ve C hücre hiperplazili vakaların bir tanesi hariç hepsinde immunohistokimyasal boyama ile GLP-1 immunreaktivitesi gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserli vakaların %18'inde GLP-1 immunreaktivitesi gözlenmiştir. Normal tiroid dokusunda C hücrelerine bakıldığında ise 15 vakadan 5 tanesinde GLP-1 immunoreaktivitesi olduğu görülmüştür (87).

Beatrica Waser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fare ve sıçan deneylerinde normal tiroid dokusu C-hücrelerinde GLP-1 reseptör immunoreaktivitesi gözlenmiştir. MTK ve c-hücre hiperplazisinde ise reseptör yoğunluğunun artmış olduğu görülmüştür. İnsan normal tiroid dokusu C-hücrelerinde ise GLP-1 reseptör immunoreaktivitesi gözlenmezken MTK ve c-hücre hiperplazisinde %27 oranında GLP-1 reseptör immunoreaktivitesi olduğu gözlenmiştir (86).

Min Jung Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 56 PTK dan 18 inde GLP-1 reseptör ekspresyonu saptandığı ve GLP-1 ekspresyonunun multifokalite ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (88).

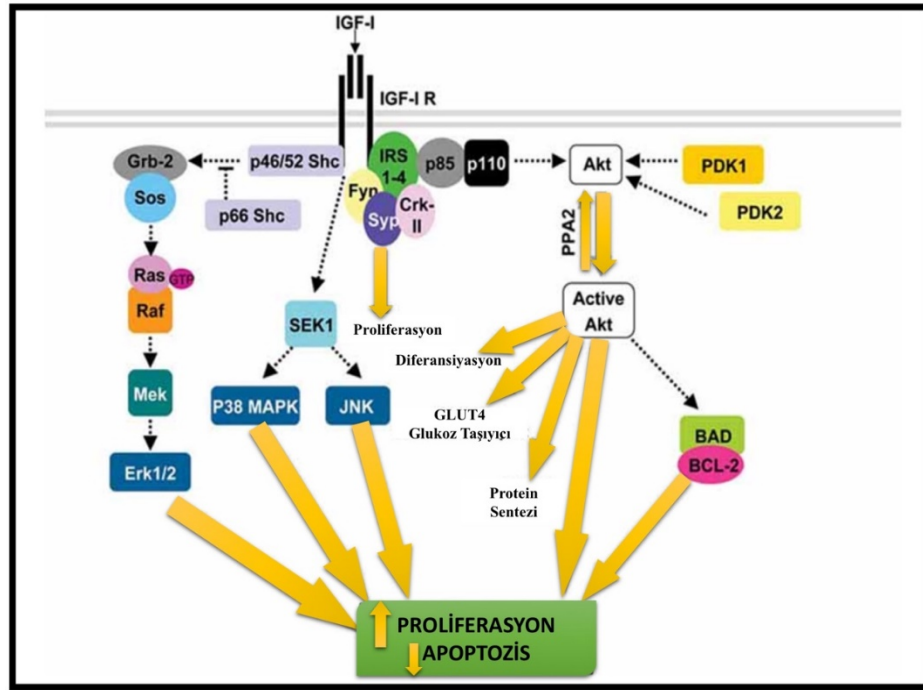
2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGF-1 mitojenik ve antiapoptotik etkileri olan endojen bir hormondur. Moleküler yapısı insüline benzer. Büyüme hormonu etkisiyle karaciğerden sentezlenir. Ayrıca periferik dokuda da parakrin ve otokrin etkiyle sentezlenir ve sistemik dolaşıma katılır. Sistemik dolaşımda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı dolaşır. Altı değişik IGFBP vardır. IGFBP ler IGF-1'in dolaşımda yarı ömrünü artırır ve reseptörüne bağlanmasını sağlar. İki tip IGF reseptörü vardır. IGF reseptör 1(IGF-1R) IGF-1 ile yüksek afinite ve insülin ile ise zayıf afinite bağlanır. IGF reseptör 2 (IGF 2R) ise IGF-2 ile bağlanır ve IGF 1R'nin aksine insülin ile bağlanmaz. IGF 1R transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Heterotetramerik yapıdadır. Ekstraselüler alfa altınitesi ligandın bağlanmasını sağlar. IGF-1 alfa bölgesine bağlanınca beta altınitesinde tirozin kinaz aktivasyonu olur ve otofosforilasyon başlar (89,90). Şekil 2.2'de IGF-1 reseptör aktivasyonu gösterilmiştir.

IGF-1 hücre proliferasyonu, farklılaşması ve antiapoptozisten sorumludur. Tümör hücrelerinde de transformasyon, infiltrasyon ve metastaz ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir. IGF-1 yüksekliğinin meme, prostat ve kolon kanseri gelişim riskini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (91). Tiroid hücrelerinde de IGF-1R ekspresyonu gerçekleşmektedir. IGF-1'in tiroid hücrelerinde IGF-1R ne bağlanarak protein ve DNA sentezini uyardığı ve proliferasyon ve farklılaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (92,93). Yapılan çalışmalarda serum IGF-1 artışının gözlemlendiği akromegali hastalığı tiroid bezinde büyüme ve tiroid kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

Lorenzo Curto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda büyüme hormonu tedavisi ile ötiroid olan grupta tiroid volümünde anlamlı artış saptanmıştır ve bu volüm artışı serum IGF-1 düzeyi artışı ile orantılı bulunmuştur. Santral hipotiroidisi olan grupta ise tiroid volümünde anlamlı artış saptanmamıştır. Bu da IGF-1'in tiroid bezi proliferasyonunu TSH varlığında gerçekleştirdiğini göstermektedir (94).



Şekil 2.2. IGF-1 reseptör aktivasyonu. Kaynak 90'dan uyarlanmıştır.

A. Ciampolillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin ve IGF1'in TSH ile birlikte tiroid bezi proliferasyonunda rol aldığı ve tiroid kanserli olgularda IGF-1R overekspresyonunun olduğu anlatılmaktadır ve IGF-1R overekspresyonunun tümörün tiroid bezi içerisinde yayılımı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (90).

Ying-Jian Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IGF-1 ve IGF-1R'nin ekspresyonun foliküler kanser ve papiller kanserde daha belirgin olmakla birlikte foliküler kanser, papiller kanser, foliküler adenom ve guaterda arttığı gösterilmiştir. Bunun otokrin ya da parakrin etki ile de olabileceği belirtilmiştir. IGF-1 ya da IGF-1R ekspresyonun metastaz ya da prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir ancak tedavi seçeneği geliştirmek açısından önemli olabileceğine değinilmiştir (95).

Baştürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tiroid bezinin nodüler hastalıklarında ve kanserinde tiroid bezi doku IGF-1 düzeyinin sağlıklı dokuya göre arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hipertiroidizmde de doku IGF-1 düzeyi yüksek saptanmıştır (96).

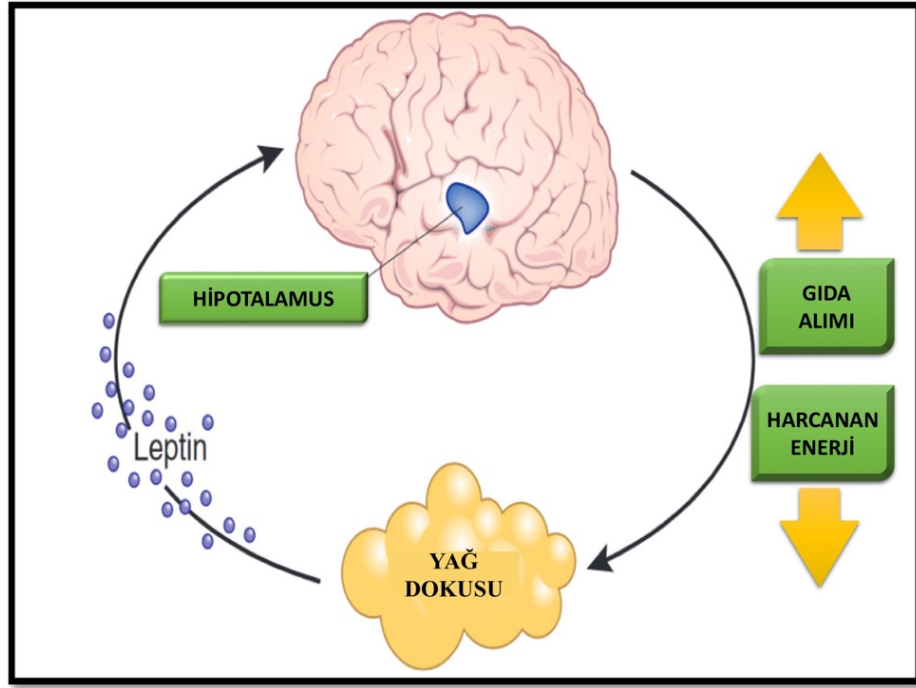
2.4. Leptin

Leptin 167 aminoasitten oluşan, başta adiposit doku hücreleri olmak üzere az miktarda da mide, iskelet dokusu ve plasentada üretilen nöroendokrin bir hormondur. İştah düzenleme ve enerji metabolizmasında önemli rol alır. 1994'te Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (97). Leptin geni (ob gene) 7. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Leptin etkisini hücre yüzeyinde bulunan reseptörüne (Ob-R) bağlanarak gerçekleştirir. Ob-R transmembran ve sitoplazmik bölgeleri olan sitokin reseptör ailesine ait bir reseptördür (98). Ob-R başta santral sinir sistemi olmak üzere birçok dokuda eksprese olmaktadır. Santral sinir sisteminde hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak nöropeptit-Y ve agouti ilişkili peptit sentezini azaltır ve α -melanosit stimule edici hormon ve kokain ve amfetamine bağlı peptit sentezini artırır. Böylece iştahı baskılar ve enerji metabolizmasını artırır. Obezite varlığında adipoz doku ile orantılı olarak serum leptin seviyesi artmasına rağmen iştah azalması görülmemesi leptinin santral eksikliği ile açıklanmıştır (99) (Şekil 2.3).

Leptin hücre bölünmesi ve proliferasyonunda rol alan siklinD1, CDK2 ve c-Myc gibi moleküllerin ekspresyonunda rol alır, JAK/STAT3, PI3K/AKT, ERK/MAPK gibi moleküler sinyal yollarını aktive eder, TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler ve VEGF ekspresyonuna neden olarak anjiogeneze rol alır (100). Tüm bu etkiler ile leptinin birçok kanser gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir.

Yan-Lan Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptin ve Ob-R ekspresyonun papiller, foliküler, medüller ve anaplastik tiroid kanserlerinde arttığı ve bu kanser

tipleri arasında ekspresyon açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Bu durum leptinin karsiyogeneziste başlangıç evresinde rol aldığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca papiller ve medüller tiroid kanserinde leptin ve Ob-R ekspresyon artışının kötü prognostik faktör olduğu, foliküler ve anaplastik tiroid kanserinde ise koruyucu etkisi olabileceği gösterilmiştir (101).



Şekil 2.3. Leptinin etki mekanizması. Kaynak 97’den düzenlenmiştir.

2.5. Obezite ve Tiroid Kanseri İlişkisi

Dünya sağlık örgütü tarafından VKİ 25-29,9 kg/m² olması fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde olması ise obezite olarak kabul edilmektedir. Obezite dünya genelinde hızla artan bir sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre obezite insidansı 1980 den 2014’e kadar iki kattan fazla artmış ve 600 milyona ulaşmıştır (102).

Obezitenin artışı ile komorbid hastalıklarda da artış gözlenmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet obezite ile artış gösteren ciddi komorbid hastalıklardır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin birçok kanser ile de

ilişkinsini göstermektedir. Son iki dekatta erkeklerin %14 kadınların ise %20'sinin obezite ile ilişkili kanser nedeni ile öldüğü düşünülmektedir (103).

Dünya kanser araştırmaları fonu özofagus adenokanser, kolorektal, pankreas, postmenopoza meme, endometrium, renal ve safra kesesi kanserini obezite ile ilişkilendirmiştir. Obeziteye bağlı kanser gelişiminde birçok mekanizma suçlanmaktadır. Başlıca biyolojik mekanizmalar ve mekanik mekanizmalar olarak ikiye ayrılabilir (104) (Tablo 2.8).

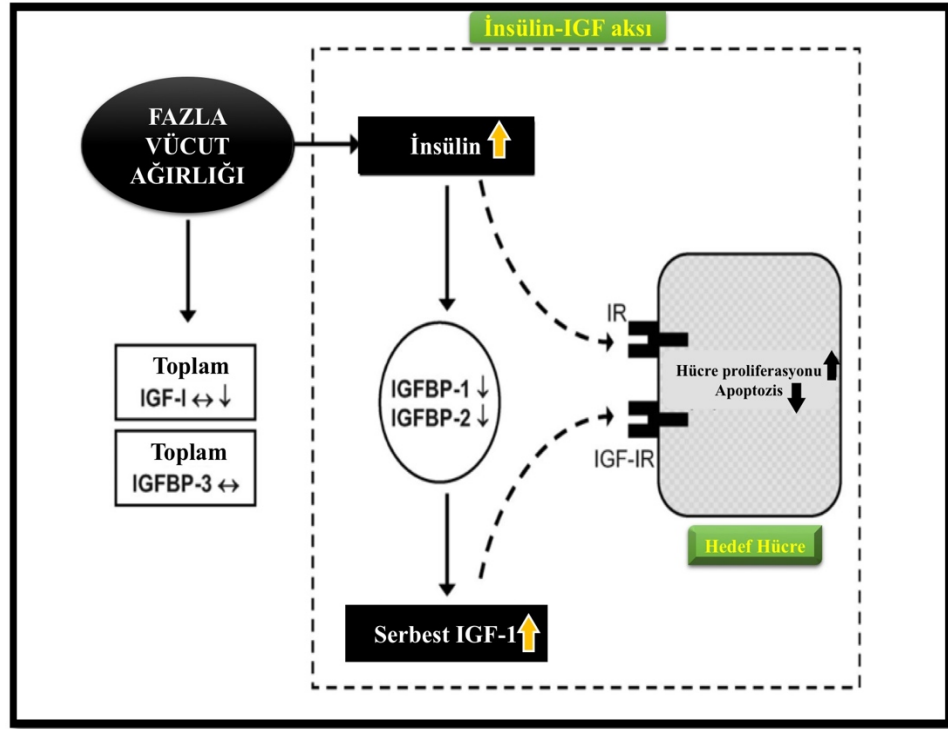
Tablo 2.8. Obezite İle İlişkili Kanser Gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar.

Kaynak 104'ten düzenlenmiştir.

Biyolojik mekanizmalar	İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri
	Seks steroidleri ve seks hormon bağlayıcı globulin
	Adipokinler (adiponektin, ghrelin, leptin vb)
	İnflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6 vb)
	Oksidatif stres
	İmmun yanıt
	Peroksidasyon
	Nuklear faktör κ B
Mekanik mekanizmalar	Hipertansiyon ve renal kanser
	Gastroözefageal reflü ve özefagus adenokanser
	Artmış iyot uptake ve tiroid kanser vb

Tablo 2.8'de gösterilen biyolojik mekanizmaların çoğunlukla endokrin mekanizma ile ilgili olduğu görülmektedir. Özellikle insülin direnci ve IGF-1 etkisi üzerinde durulmaktadır. (Şekil 2.4)

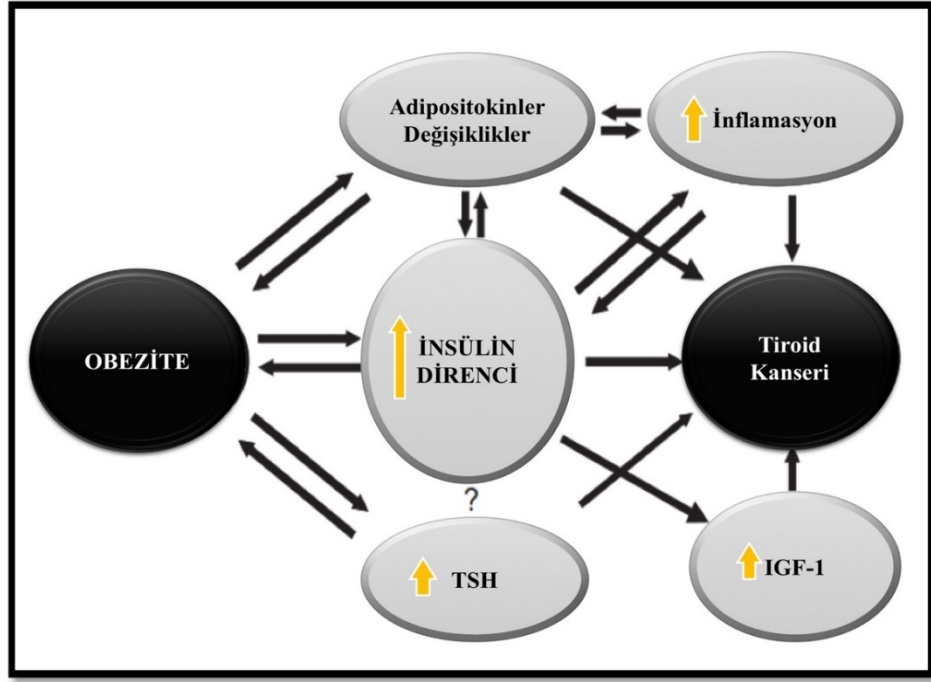
Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insülin direnci artışı ile tiroid volümünde ve tiroid nodül volümünde artış saptanmıştır. İnsülin direncinin tiroid proliferasyonunda artışa neden olarak tiroid volüm artışı ve nodül formasyonu için risk faktörü olduğu belirtilmiş ve tiroid nodül oluşumunda insülin/IGF-1 yolağına dikkat çekilmiştir (105). Yine Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada tiroid kanserli vakalarda kontrol grubuna göre insülin direnci artmış bulunmuş ve insülin direnci artışının tümör boyutu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106).



Şekil 2.4. İnsülin-IGF Aksı. Kaynak 104'ten düzenlenmiştir.

Seks steroidleri ve seks hormon bağlayıcı globulin ile ilişkili kanserler meme ve endometrium gibi seks hormon duyarlı organlarda görülse de diğer mekanizmalar birçok kanser gelişiminde rol almaktadır (104). Tiroid kanserinde de daha önce anlattığımız gibi leptin, IGF-1, inflamasyon, immun yanıt vb birçok faktörün etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca enerji tüketimi ve bazal metabolizma ile ilgili bir hormon olan TSH'nin hem obezite gelişimi hem de tiroid kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (107) (Şekil 2.5).

Tüm mekanizmalar bağımsız değil ancak birbirleri ile ilişkili olarak tiroid kanser gelişiminde rol oynamaktadırlar. Sonuç olarak MAPK, JAK-STAT, Scr, PI3K/akt, NF-kB, TSHR gibi sinyal yolları aktive olmakta ve kanser gelişiminde büyüme, invazyon ve metastaza neden olmaktadır (104,107).



Şekil 2.5. TSH'nın obezite gelişimi ve tiroid kanseri gelişimindeki olası rolü.

Kaynak 109'dan düzenlenmiştir.

Theodora Pappa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kesin kanıtlanmış olamamakla birlikte obezitenin tiroid kanserinin artması ile ilişkili olduğu anlatılmaktadır. Obezitenin tiroid kanserine neden olduğu kesin kanıtlanırsa toplumun obezite açısından farkındalığının artırılması açısından önemli olacağı belirtilmektedir (110).

Hyun-young Shin ve arkadaşlarının yaptığı Kore merkezli çalışmada erkeklerde ve 50 yaş altı kadınlarda tiroid kanser insidansı artışı obezite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tümör boyutu ve invazyonla ilişkisi belirtilmemiştir (111). Cari M. Katihara ve arkadaşlarının 5 ayrı prospektif çalışmanın analizlerinden yaptıkları çalışmada VKİ artışının tiroid kanser artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amaçları:

- 18 yaş ve üzerinde olup farklı türde tiroid kanseri tanısı alan hastalar ile kanser dışı tiroid hastalığı tanısı alan kontrol grubunu, bazı sosyodemografik özellikler, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, tanı aldıkları hastalık ve kullandıkları ilaçlar, tiroid fonksiyon testleri, tiroid hormonları ve antikorları, karaciğer fonksiyon testleri, lipid paneli, böbrek fonksiyon testleri açısından karşılaştırmak,
- Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda, tiroid kanseri türlerini, multifokalite durumu, kapsül invazyonu, ekstratiroidal invazyon ve vasküler invazyon durumları, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastaz durumları, TNM evrelemesi, GLP-1R, IGF-1R ve leptin reseptör ekspresyon durumları açısından karşılaştırmaktır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Popülasyonu

Bu çalışma 01/04/2016 - 01/04/2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ile Patoloji Ana Bilim Dalı'nda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Vaka grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- ✓ Tiroid kanseri tanısı almış olmak
- ✓ Tiroidektomi yapılmış olup parafin blokları patolojide bulunmak
- ✓ Dosya bilgilerinin arşivde bulunuyor olması

Çalışma dışı bırakılma nedenleri;

- ✓ Parafin blokları patolojide bulunmaması
- ✓ Hastalara ait dosya bilgilerine ulaşılamaması

Vaka grupları tiroid kanseri alt gruplarına göre oluşturulmuştur. Buna göre 20 MTK tanısı almış, 20 FTK tanısı almış, 20 klasik PTK tanısı almış ve 20 foliküler varyant PTK tanısı almış hasta vaka gruplarını oluşturmuştur.

Kontrol grubu olarak ise, hashimoto tiroiditi ve noduler guatr olan 40 hastadan oluşturmuştur.

2006-2016 yılları arasında opere olmuş olan hastaların tiroid bezi parafin blokları kullanılmıştır.

3.3. Veri Kaynakları ve Toplanması

Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrollerin sosyodemografik özellik, sağlık ve hastalık verileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi dosya kayıt sisteminden elde edilmiştir. Patoloji ile ilgili veriler ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji ana bilim dalı dosya kayıt sisteminden elde edilmiştir. Parafin bloklar ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji ana bilim dalında mevcut patoloji preperatlarından elde edilmiştir.

3.3.1. İmmünhistokimyasal Boyama

Olgu gruplarına ait H&E kesitler tekrar değerlendirilmiştir. İmmünhistokimya boyama için gerekli alanlar kesitler üzerinde seçilmiş ve bu kesitlere ait parafin bloklar arşivden çıkarılmıştır. İmmünhistokimyasal inceleme için bu bloklardan 4 mikrometre kalınlığında elde edilen kesitler polilizin kaplı lama alınmıştır. Ventana otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems-Roche ABD) parafin deparafinizasyonu sonrasında streptavidin biotin peroksidaz yöntemi ile primer antikor olarak Ventana DAB Kit kullanılarak olgulara ait kesitler boyanmıştır.

3.3.2. İmmünhistokimyasal Değerlendirme

- IGF-1 Alfa için kontrol dokusu olarak parafine gömölü insan normal glial parankimi, Leptin için insan hepatosellüler karsinoma örnekleri, GLP1R için insan normal adrenal dokusu kullanılmıştır. Tüm antikorların immünhistokimyasal ekspresyonlarının değerlendirilmesinde tümörlü olgularda tümör hücrelerinde ve tiroid patolojilerinde tirositlerde granüler ve sitoplazmik/membranöz boyanmanın varlığı pozitif olarak değerlendirilmiştir. Boyanmanın yoğunluğu soluk/orta/şiddetli ve yaygınlığı ise yüzde olarak değerlendirilmiştir. IGF-1R ve GLP-1R için sadece boyanma var ya da yok

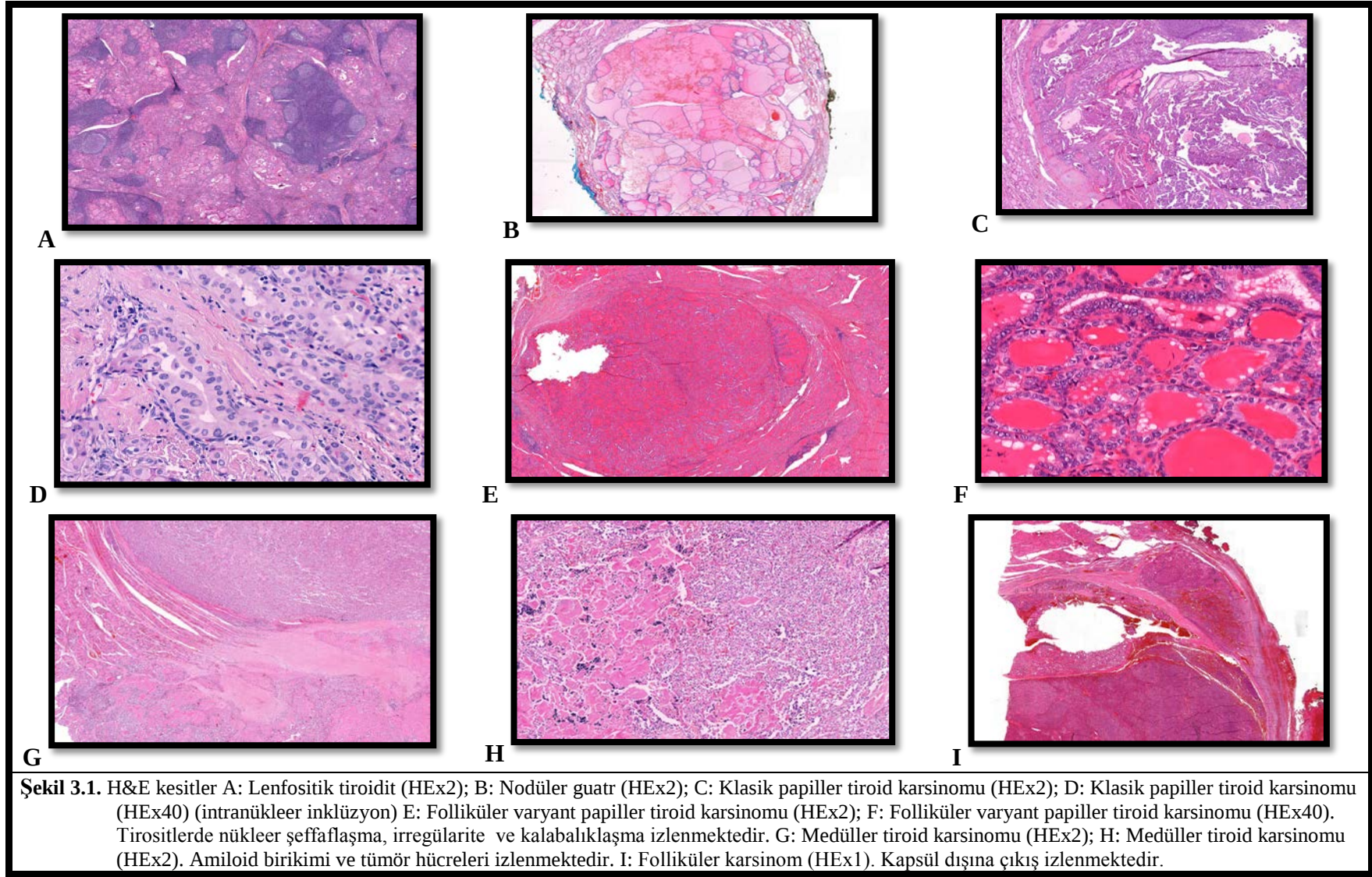
olarak değerlendirilmiştir. Leptin-R için ise boyamaların yüzde ve yoğunluklarına göre yapılan skarlama sistemi kullanılmıştır (Tablo 3.1).

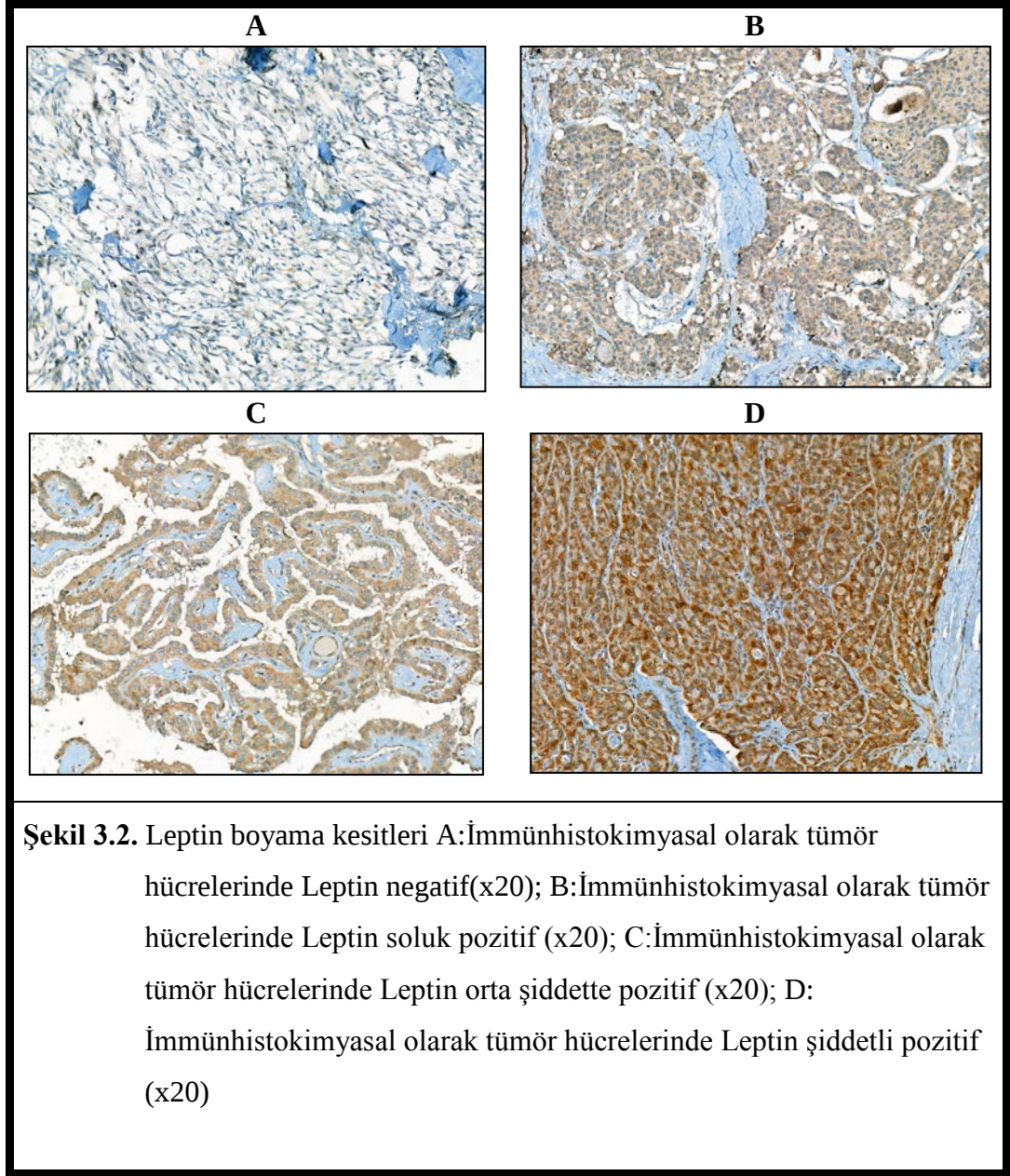
Tablo 3.1. Leptin Skarlama Sistemi

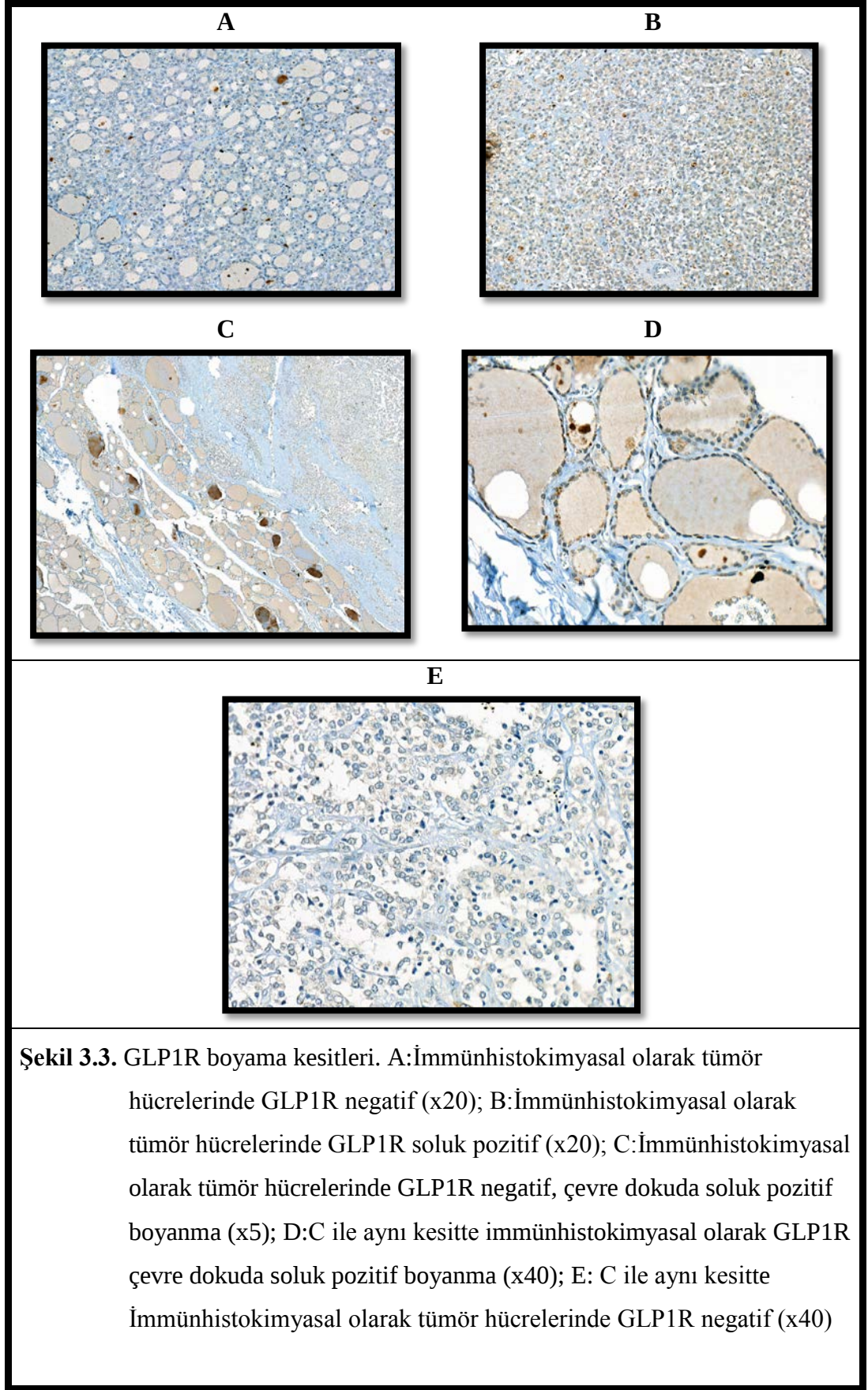
YÜZDE		YOĞUNLUK	
Negatif	0	Negatif	0
% 1-30	1	Soluk	1
% 31-49	2	Orta	2
% 50-100	3	Şiddetli	3

Tablo 3.2. İmmünohistokimyasal Boyaların özellikleri

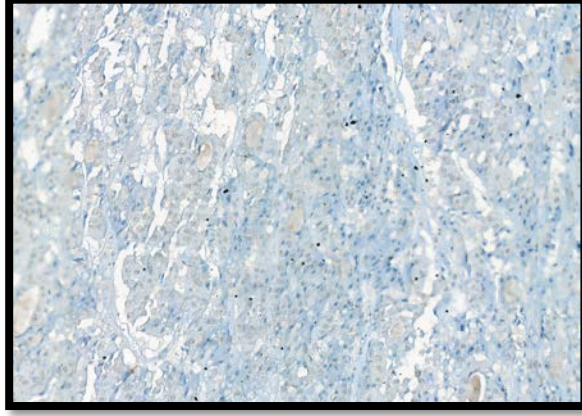
Antikor	Klon	Dilüsyon	Ticari İsim
IGF-1 Alfa	<u>ab79176</u>	1/100	Abcam
GLP1R	<u>ab166987</u>	1/250	Abcam
Leptin	<u>ab60042</u>	1/100	Abcam



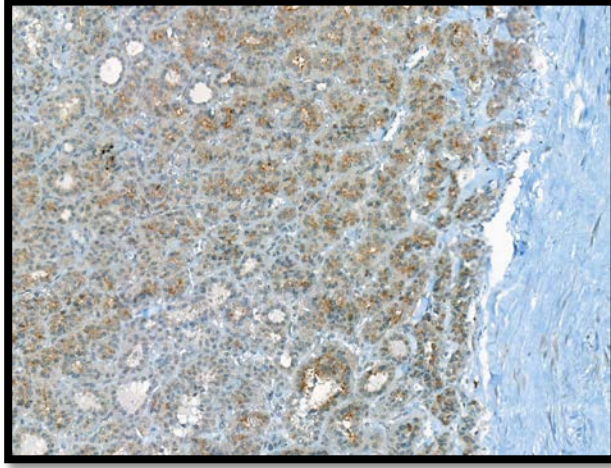




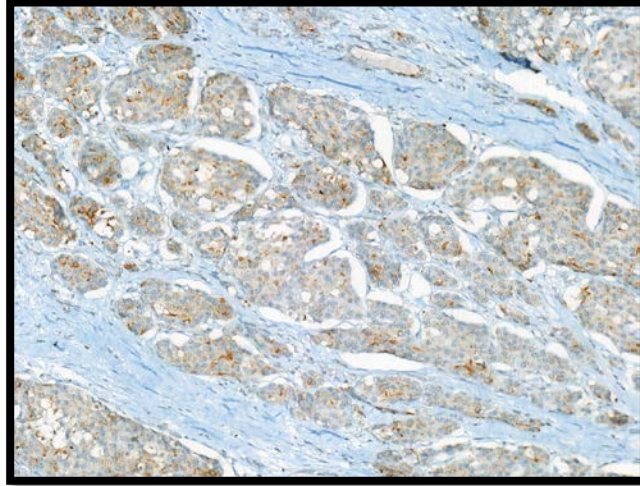
A



B



C



Şekil 3.4. IGF1R boyama kesitleri. A: İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde IGF1 negatif (x20); B:İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde IGF1 soluk pozitif (x20); C:İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde IGF1 orta şiddette pozitif (x20).

3.4. Çalışmanın Değişkenleri

Tablo 3.3. Çalışmanın Değişkenleri

• Katılımcıların sosyodemografik özellikleri; - o Cinsiyet - o Yaş • Hastalık ve ilaç kullanım durumları; - o DM varlığı - o Açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri - o Hipertansiyon varlığı - o Oral antidiyabetik kullanım durumu - o Antihipertansif ilaç kullanım durumu - o T4 kullanım durumu • Karaciğer fonksiyon testleri; - o ALT - o AST - o GGT - o Total bilirubin - o Direk bilirubin • Lipid paneli düzeyleri; - o Total kolesterol - o LDL - o HDL - o TG • Katılımcıların GLP ekspresyonu, IGF ekspresyonu ve Leptin skorlaması yer almaktadır.	• Bazı özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri; - o Sigara kullanma durumu - o Ailede tiroid hastalığı varlığı - o Ailede kanser öyküsü • Tiroid fonksiyon testleri, tiroid hormonları ve bazı antikor düzeyleri; - o TSH - o sT3, sT4 - o Tiroglobulin - o Anti-TPO - o Anti-TPO - o Kalsitonin • Tiroid kanserli vakaların; - o Tümör boyutları, - o Multifokalite durumları - o Tiroid kapsül invazyon durumları - o Ekstratiroidal invazyon durumları - o Vasküler invazyon durumları - o Lenf nodu metastaz durumları - o Uzak organ metastaz durumları - o TNM evrelemesi • Böbrek fonksiyon testleri düzeyleri; - o BUN, Kreatinin
---	---

3.5. İzinler, Etik Konular ve Bütçe

Çalışmamız retrospektif olarak dosya bilgileri ve patoloji anabilim dalında bulunan tiroid dokusu paraffin blokları kullanılarak yapıldığından hastalardan yazılı onam alınmamıştır. Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörlüğü Etik Kurulu tarafından 14/03/2016 tarihinde onaylanmıştır. (Karar No: 05-171-16).

Bu çalışmanın yürütülmesinde Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğünden maddi destek alınmıştır.

3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma bir üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan üniversite hastanesinde gerçekleştirildiğinden dolayı, sonuçlar genel popülasyona genellenememektedir. Bu nedenle sonuçlar ihtiyatlı değerlendirilmelidir. Ayrıca tek merkezli olması ve daha ağır vakaların bu merkezi tercihe etmesine bağlı olarak dahil edilen olgularda seçime bağlı bias gözlenmiş olabilir. Bu merkez, ülkenin her yerinden vaka kabul etmesinden dolayı belirli bir olgu sayısına ulaşma daha az zaman almıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler frekans (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilks testleri ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan bağımsız iki grup sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri 0,05'in altında olan ($p < 0,05$) durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

Korelasyon analizlerinde normal dağılmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında spearman korelasyonu, bir sayısal bir kategorik verinin karşılaştırılmasında eta katsayısı, iki kategorik değişkenin korelasyonunda ise Phi ve Cramer's analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 120 katılımcının bazı sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1’de katılımcıların tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımları sunulmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcıların tanı gruplarına göre cinsiyet karşılaştırması, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu					x ²	p
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet						8,516	0,069
Kadın	32 (80,0)	13 (65,0)	12 (60,0)	18 (90,0)	18 (90,0)		
Erkek	8 (20,0)	7 (35,0)	8 (40,0)	2 (10,0)	2 (10,0)		

Katılımcıların 40’ı kontrol grubunda yer almaktayken. 20’si FTK, 20’si MTK, 20’si klasik PTK ve 20’si PTK-foliküler varyant vakalarıdır.

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların %77,5’i (93 kişi) kadındır ve %57,5’i (69 kişi) 45-64 yaş arasındadır (ortalama 50,1±12,5). Kontrollerin %80,0’i (32 kişi), FTK vakalarının %65,0’i (13 kişi), MTK vakalarının %60,0’i (12 kişi), klasik PTK vakalarının %90’ı (18 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %90,0’i (18 kişi) kadındır. Katılımcı grupları arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,069)

Tablo 4.2. Katılımcıların tanı gruplarına göre yaş dağılımı, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu					x ²	p
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Yaş (yıl)						6,268	p1:0,412
							p2:1,000
45 yaş ve altı	10 (25,0)	5 (25,0)	6 (30,0)	11 (55,0)	7 (35,0)		p3:0,760
							p4:0,043
45 yaş üzeri	30 (75,0)	15 (75,0)	14 (70,0)	9 (45,0)	13 (65,0)		p5:0,545
Kruskal-Wallis testi							
Ortalama±S.S.	52,7±13,1	48,9±9,6	50,3±13,8	44,9±12,0	51,3±12,4		
Ortanca	56,0	50,5	52,5	45,0	50,0		P6:0,151
(Q1-Q3)	(43,5-61,0)	(43,7-56,5)	(44,2-59,0)	(38,2-52,2)	(39,2-64,7)		

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; P6: Yaş ortanca değerine göre tüm gruplar arasında

Katılımcıların 40'ı kontrol grubunda, 20'si FTK grubunda, 20'si MTK grubunda, 20'si PTK-kl grubunda ve 20'si PTK-fv grubunda yer almaktadır. Tüm gruplar incelendiğinde 45 yaş üzerinde olan katılımcı yüzdesi %75 ile kontrol grubunda iken, 45 yaş ve altında olan katılımcı yüzdesi ise %55 ile PTK-kl grubunda yer almaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52,7±13,1, FTK vakalarının yaş ortalaması 48,9±9,6, MTK vakalarının yaş ortalaması 50,3±13,8, PTK-kl vakalarının yaş ortalaması 44,9±12,0, PTK-foliküler varyant vakalarının ise yaş ortalaması 51,3±12,4 olarak bulunmuştur. Tüm katılımcı grupları arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,412). İkili karşılaştırmalarda ise PTK-kl grubunda 45 yaş ve altında olan katılımcı yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük saptanmıştır. Tüm katılımcı gruplarının yaş ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,151). (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Katılımcıların tanı gruplarına göre vücut kitle indeksi sınıflandırması, Ankara, 2017.

Tanı Grubu						χ^2	<i>p</i>
Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv			
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
VKİ						10,036	P1:0,269
							P2:0,468
Normal kilolu	9 (34,6)	5 (31,3)	6 (31,6)	10 (50,0)	3 (16,7)		P3:1,000
							P4:0,523
Fazla kilolu	10 (38,5)	9 (56,3)	7 (36,8)	5 (25,0)	6 (33,3)		P5:0,256
Obez	7 (26,9)	2 (12,5)	6 (31,6)	5 (25,0)	9 (50,0)		
Kruskal-Wallis testi							
Ortanca	26,9 (24,2 - 30,7)	26,3 (23,5- 28,9)	27,0 (24,5- 31,3)	24,6 (22,2- 30,1)	30,0 (25,7- 33,0)		P6: 0,275

Kruskal-Wallis testi ve Kikare testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Foliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4:Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; p6: Tüm gruplar arasında ortanca karşılaştırması.

Kontrollerin %38,5'i fazla kilolu, %26,9'u obez, FTK'li vakaların %56,3'ü fazla kilolu, %12,5'i obez, MTK'li vakaların %36,8'i fazla kilolu, %31,6'sı obez, klasik PRK'li vakaların %25,0'i fazla kilolu, %25,0'i obez ve PTK-foliküler varyant vakalarının %33,3'ü fazla kilolu, yarısı ise obez olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,269$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca tüm gruplar arasında VKİ ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.4'te katılımcıların tanı gruplarına göre bazı özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.4. Katılımcıların tanı gruplarına göre bazı özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, Ankara, 2017.

Tanı Grubu						χ^2	<i>p</i>
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller- kl	Papiller-fv		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Sigara						3,047	P1:0,560
							P2:1,000
İçiyor	15 (50,0)	10 (50,0)	7 (36,8)	8 (40,0)	5 (27,8)		P3:0,395
							P4:0,569
İçmiyor	15 (50,0)	10 (50,0)	12 (63,2)	12 (60,0)	13 (72,2)		P5:0,226
Ailede tiroid hastalığı varlığı						21,694	P1:<0,001
							P2:0,032
Var	7 (25,0)	0 (0,0)	9 (47,4)	13 (65,0)	9 (52,9)		P3:0,131
							P4:0,008
Yok	21 (75,0)	18 (100,0)	10 (52,6)	7 (35,0)	8 (47,1)		P5:0,107
Ailede tiroid dışı kanser						15,388	P1: 0,004
							P2: 0,068
Var	6 (21,4)	0 (0,0)	6 (31,6)	10 (50,0)	2 (11,8)		P3: 0,506
							P4:0,062
Yok	22 (78,6)	18 (100,0)	13 (68,4)	10 (50,0)	15 (88,2)		P5:0,690

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüler; P4:Kontrol vs Papiller-kl; P5: Kontrol vs Papiller-fv

Katılımcıların %42,1'i (45 kişi) sigara içtiğini beyan ederken, %37,3'ünün (38 kişi) ailesinde tiroid hastalığı varlığı, %23,5'inin (24 kişi) ise ailesinde tiroid dışı kanser öyküsü bulunmaktadır.

Kontrollerin %50,0'si (15 kişi), FTK vakalarının %10,0'u (10 kişi), MTK vakalarının %36,8'i (7 kişi), klasik PTK vakalarının %40,0'ı (8 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %27,8'i (5 kişi) sigara içtiğini beyan etmiştir. Tüm katılımcı grupları arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulunmamıştır ($p=0,560$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kontrollerin %25,0'sinin (7 kişi), MTK vakalarının %47,4'ünün (9 kişi), klasik PTK vakalarının %65,0'sinin (13 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %52,9'unun (9 kişi) ailesinde tiroid hastalığı varken FTK vakalarının hiçbirin ailesinde tiroid hastalığı yoktur. Katılımcı grupları arasında ailesinde tiroid hastalığı bulunma hikâyesi açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bunun yanında ailesinde tiroid hastalığı olma durumu folliküler grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Benzer şekilde papiller grupta da ailesinde tiroid hastalığı olma durumu kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Kontrollerin %21,4'ünün (6 kişi), medüller tiroid kanseri vakalarının %31,6'sının (6 kişi), klasik PTK vakalarının %50,0'sinin (10 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %11,8'inin (2 kişi) ailesinde kanser öyküsü mevcutken, folliküler tiroid kanseri vakalarının hiçbirin ailesinde kanser öyküsü yoktur. Katılımcı grupları arasında ailesinde kanser öyküsü açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.4). Ancak, kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.5'te katılımcıların tanı gruplarına göre hastalık ve ilaç kullanım durumları sunulmuştur.

Tablo 4.5. Katılımcıların tanı gruplarına göre hastalık ve ilaç kullanım durumları, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu					x ²	p
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller- kl	Papiller- fv		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
DM varlığı						3,229	P1:0,525 P2:0,707 P3:0,481 P4:0,707 P5:0,417
Var	6 (15,0)	2 (10,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	1 (5,6)		
Yok	34 (85,0)	18 (90,0)	15 (75,0)	18 (90,0)	17 (94,4)		
OAD kullanımı						2,918	P1:0,562 P2:0,707 P3:0,200 P4:0,407 P5:0,417
Kullanan	6 (15,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	1 (5,6)		
Kullanmayan	34 (85,0)	18 (90,0)	16 (80,0)	19 (95,0)	17 (94,4)		
HT varlığı						2,479	P1:0,648 P2:1,000 P3:1,000 P4:1,000 P5:0,307
Var	11 (27,5)	6 (30,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	2 (11,1)		
Yok	29 (72,5)	14 (70,0)	14 (70,0)	15 (75,0)	16 (88,9)		
Anti-HT kullanımı						2,479	P1:0,648 P2:1,000 P3:1,000 P4:1,000 P5:0,307
Kullanan	11 (27,5)	6 (30,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	2 (11,1)		
Kullanmayan	29 (72,5)	14 (70,0)	14 (70,0)	15 (75,0)	16 (88,9)		
T4 kullanımı						11,999	P1:0,013 P2:0,011 P3:0,011 P4:0,242 P5:0,137
Kullanan	15 (37,5)	1 (5,0)	1 (5,3)	4 (20,0)	3 (16,7)		
Kullanmayan	25 (62,5)	19 (95,0)	18 (94,7)	16 (80,0)	15 (83,3)		

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüler; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv

Katılımcıların %13,6'sında (16 kişi) DM, %25,4'ünde (30 kişi) HT saptanmışken, %11,9'u (14 kişi) oral antidiyabetik, %25,4'ü (30 kişi) antihipertansif ilaç, %20,5'i (24 kişi) T4 kullandığını belirtmiştir.

Kontrollerin %15,0'i (6 kişi), FTK vakalarının %10,0'u (2 kişi), MTK vakalarının %25,0'i (5 kişi), klasik PTK vakalarının %10,0'u 28 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %5,6'sında (1 kişi) DM saptanmıştır. Katılımcı grupları arasında DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,525$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kontrollerin %15,0'i (6 kişi), FTK vakalarının %10,0'u (2 kişi), MTK vakalarının %20,0'si (4 kişi), klasik PTK vakalarının %5,0'i (1 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %5,6'sı (1 kişi) oral antidiyabetik kullanmaktadır. Katılımcı grupları arasında oral antidiyabetik kullanımı açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,562$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kontrollerin %27,5'i (11 kişi), FTK vakalarının %30,0'u (6 kişi), FTK vakalarının %30,0'u (6 kişi), klasik PTK vakalarının %25,0'i (5 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %11,1'i (2 kişi) hipertansiyon tanısı almıştır. Katılımcı grupları arasında hipertansiyon tanısı alma açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,648$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kontrollerin %27,5'i (11 kişi), FTK vakalarının %30,0'u (6 kişi), MTK vakalarının %30,0'u (6 kişi), klasik PTK vakalarının %25,0'i (5 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %11,1'inin (2 kişi) antihipertansiyon ilaç kullandığı saptanmıştır. Katılımcı grupları arasında antihipertansiyon ilaç kullanım sıklığı açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,648$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kontrollerin %37,5'i (15 kişi), FTK vakalarının %5,0'i (1 kişi), MTK vakalarının %5,3'ü (1 kişi), klasik PTK vakalarının %20,0'si (4 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %16,7'si (3 kişi) T4 kullanmaktadır. Katılımcı grupları arasında T4 kullanımı açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0,013$) (Tablo 4.5). T4 kullanımı kontrol grubunda folliküler ve medüller gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.6. Katılımcıların tanı gruplarına göre tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

Tanı Grubu						<i>p</i>
Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv		
Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)		
TSH	1,97 (0,77-4,17)	1,58 (1,09-2,26)	1,36 (0,90-2,16)	1,34 (1,12-2,58)	1,63 (1,06-2,01)	P1:0,754 P2: 0,546 P3: 0,406 P4: 0,276 P5: 0,198
						P1:0,093 P2: 0,028 P3: 0,035 P4: 0,002 P5: 0,007
sT3	4,39 (4,03-4,82)	4,80 (4,32-5,32)	4,70 (4,33-5,06)	4,93 (4,52-5,18)	4,85 (4,52-5,15)	P1:0,406 P2: 0,388 P3: 0,644 P4: 0,113 P5: 0,331
sT4	12,38 (11,4-13,9)	12,09 (9,76-14,1)	12,51 (10,8-15,6)	13,99 (11,5-15,4)	13,65 (10,2-15,7)	

Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tüm katılımcı grupları arasında TSH düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,754$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tüm katılımcı grupları arasında sT3 düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,093$). Fakat, kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda her bir grubun sT3 değeri ortancası kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Tüm katılımcı grupları arasında sT4 düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli bir fark saptanmamıştır (p=0,406). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamli farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.7’de katılımcıların tanı gruplarına göre bazı antikor düzeyleri ve tiroid hormonları sunulmuştur.

Tablo 4.7. Katılımcıların tanı gruplarına göre bazı antikor düzeyleri ve tiroid hormonları, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu					p
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv	
	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	
Anti-TG	8,30 (0,90-145,0)	0,90 (0,90-15,97)	9,50 (9,0-67,48)	15,0 (1,25-42,40)	29,1 (0,90-140,9)	P1:0,414
						P2: 0,118
						P3: 0,487
						P4: 0,638
						P5: 0,777
Anti-TPO	97,0 (5,30-552,4)	2,80 (0,90-28,0)	5,0 (1,0-25,0)	20,71 (2,3-382,3)	69,10 (1,95-327,9)	P1:0,010
						P2: 0,003
						P3: 0,027
						P4: 0,175
						P5: 0,347
Kalsitonin	2,30 (1,30-2,80)	4,30 (2,90-216,4)	766,0 (229,0-1694,0)	1,80 (1,25-2,65)	2,05 (1,20-5,30)	P1:<0,001
						P2: 0,072
						P3:<0,001
						P4: 0,465
						P5: 0,886
Tiroglobulin	32,58 (3,42-74,3)	266,0 (56,2-462,2)	8,25 (0,17-31,85)	32,10 (21,41-173,6)	9,20 (1,07-38,15)	P1:0,086
						P2: 0,023
						P3: 0,114
						P4: 0,380
						P5: 0,292

Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4:Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tüm katılımcı grupları arasında Anti-TG düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır (p=0,414).

Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında Anti-TPO düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,010$). Buna ek olarak, kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda folliküler ve medüller grupların Anti-TPO düzeylerinin ortancasının kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.

Tüm katılımcı grupları arasında Kalsitonin düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu farklılığın olası nedeni medüller grupta gözlenen Kalsitonin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olmasıdır.

Tüm katılımcı grupları arasında Tiroglobulin düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,086$). Fakat, folliküler gruptaki Tiroglobulin düzeylerinin ortanca değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 4.8. Katılımcıların tanı gruplarına göre açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

Tanı Grubu						<i>p</i>
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv	
	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	
AKŞ	86,0 (80,0-96,25)	91,0 (85,0-115,0)	88,0 (79,5-107,5)	87,0 (83,0-97,0)	89,5 (85,5-95,5)	P1:0,765
						P2: 0,108
						P3: 0,397
						P4: 0,575
						P5: 0,160
HbA1c	5,90 (5,40-7,0)	7,80 (5,40-..)	6,70 (6,35-7,85)	6,35 (5,30-..)	6,35 (5,52-7,40)	P1:0,963
						P2: 0,353
						P3: 0,349
						P4: 0,813
						P5: 0,816

Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tüm katılımcı grupları arasında AKŞ düzeylerinin ortalanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,765$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında HbA1c düzeylerinin ortalanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,963$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.9. Katılımcıların tanı gruplarına göre karaciğer fonksiyon testleri düzeyleri, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu					<i>p</i>
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv	
	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	
ALT	19,0 (15,0-25,0)	18,0 (15,2-34,5)	17,0 (13,2-28,5)	16,0 (12,0-23,5)	22,0 (13,5-36,0)	P1:0,554 P2: 0,632 P3: 0,571 P4: 0,371 P5: 0,229
AST	20,0 (17,0-21,0)	18,5 (16,0-24,5)	18,0 (15,0-21,5)	17,5 (14,2-23,7)	20,5 (14,5-28,7)	P1:0,540 P2: 0,975 P3: 0,186 P4: 0,494 P5: 0,560
GGT	16,0 (12,0-22,0)	17,0 (12,0-23,0)	15,5 (10,2-26,0)	15,0 (13,0-28,0)	16,0 (11,0-21,0)	P1:0,849 P2: 0,849 P3: 0,712 P4: 0,778 P5: 0,940
Total bilirübin	0,61 (0,50-0,79)	0,61 (0,43-0,84)	0,76 (0,52-0,93)	0,58 (0,35-0,90)	0,60 (0,50-0,75)	P1:0,417 P2: 0,975 P3: 0,131 P4: 0,626 P5: 0,913
Direk bilirübin	0,10 (0,06-0,17)	0,10 (0,10-0,15)	0,11 (0,10-0,27)	0,14 (0,10-0,20)	0,10 (0,10-0,20)	P1:0,361 P2: 0,619 P3: 0,074 P4: 0,097 P5: 0,160

Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tüm katılımcı grupları arasında ALT düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,554$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında AST düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,540$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında GGT düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,849$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında Total Bilirubin düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,417$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında Direkt Bilirubin düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,361$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.10. Katılımcıların tanı gruplarına göre lipid paneli düzeylerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu					<i>p</i>
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv	
	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	
Total kolesterol	207,5 (179,0-241,0)	178,0 (149,2-248,7)	204,0 (155,7-238,7)	195,5 (156,0-233,7)	192,5 (178,0-220,5)	P1:0,746 P2: 0,284 P3: 0,686 P4: 0,551 P5: 0,628
LDL	123,0 (102,0-151,0)	120,0 (85,0-169,7)	126,0 (101,5-155,0)	105,6 (96,5-154,5)	114,5 (103,7-144,2)	P1:0,582 P2: 0,621 P3: 0,967 P4: 0,340 P5: 0,692
HDL	51,0 (41,0-56,0)	48,0 (43,2-58,5)	44,5 (39,0-59,7)	60,0 (41,7-70,0)	48,0 (41,0-69,0)	P1:0,877 P2: 0,893 P3: 0,701 P4: 0,112 P5: 0,704
TG	113,0 (77,0-190,0)	123,0 (77,5-240,5)	134,5 (82,5-162,5)	91,5 (64,7-126,5)	120,5 (94,0-164,0)	P1:0,216 P2: 0,805 P3: 0,983 P4: 0,135 P5: 0,772

Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Foliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tüm katılımcı grupları arasında total kolesterol düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,746$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında LDL düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,582$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında HDL düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,877$).

Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm katılımcı grupları arasında TG düzeylerinin ortalanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,216$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.11. Katılımcıların tanı gruplarına göre böbrek fonksiyon testi düzeylerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

Tanı Grubu						
	Kontrol	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv	<i>p</i>
	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	Ortanca (Q1-Q3)	
BUN						P1:0,902
						P2: 0,765
						P3: 0,261
	12,0	11,0	10,9	12,5	11,5	P4: 0,450
	(9,0-14,0)	(8,0-16,0)	(7,2-14,1)	(9,8-17,2)	(10,0-15,2)	P5: 0,769
Kreatinin						P1:0,918
						P2: 0,342
						P3: 0,217
	0,72	0,71	0,67	0,68	0,70	P4: 0,430
	(0,63-0,83)	(0,61-0,80)	(0,57-0,79)	(0,63-0,81)	(0,65-0,79)	P5: 0,548

Kruskal-Wallis testi ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Foliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tüm katılımcı grupları arasında BUN düzeylerinin ortalanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,902$). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.12’de tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre tümör boyutları verilmiştir.

Tablo 4.12. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre tümör boyutlarının karşılaştırılması, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu				K-W testi	p
	Foliküler	Medüller	Papiller-kl	Papiller-fv		
Tümör boyutu (cm)					15,362	P1:0,002
Ortalama±S.S.	3,38±2,24	2,55±1,25	1,65±0,79	1,75±0,79	M-W U testi	P2: 0,272 P3: 0,002 P4: 0,005 P5: 0,010 P6: 0,025 P7: 0,724
Ortanca (Q1-Q3)	3,00 (-)	2,00 (-)	1,45 (-)	1,50 (-)		
Minimum	1,00	1,50	0,60	0,90		
Maksimum	10,00	3,80	4,00	3,70		

K-W testi: Kruskal-Wallis testi; Mann Whitney U Testi; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik; P1: Dört grup arasında; P2: Foliküler vs Medüller; P3: Foliküler vs Papiller; P4: Foliküler vs Papiller-fv; P5: Medüller vs Papiller; P6: Medüller vs Papiller-fv; P7: Papiller vs Papiller-fv

Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların tümör boyutları ortalaması 2,32±1,53 (ortanca:2,00) olarak bulunmuştur.

Foliküler tiroid kanseri vakalarında tümör boyutları ortalaması 3,38±2,24 (ortanca:3,00), medüller tiroid kanseri vakalarında tümör boyutları ortalaması 2,55±1,25 (ortanca:2,00), klasik papiller tiroid kanseri vakalarında tümör boyutları ortalaması 1,65±0,79 (ortanca:1,45) ve papiller kanseri-foliküler varyant vakalarında tümör boyutları ortalaması 1,75±0,79 (ortanca:1,50) olarak saptanmıştır. Tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,002**) (Tablo 4.12). İkili karşılaştırmalarda ise, foliküler ve medüller grupların tümör boyutu klasik papiller kanser ve papiller kanser-foliküler varyant vakalarından anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Tablo 4.13'te tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre multifokalite durumları sunulmuştur.

Tablo 4.13. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre multifokalite durumları, Ankara, 2017.

Tanı Grubu									
	Foliküler		Medüller		Papiller-kl		Papiller-fv		χ^2
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Multifokalite									8,129 P1:0,043
Yok	16	(88,9)	16	(80,0)	13	(65,0)	10	(50,0)	P2:0,663 P3:0,130 P4:0,015
Var	2	(11,1)	4	(20,0)	7	(35,0)	10	(50,0)	P5:0,480 P6:0,096 P7:0,523

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Foliküler vs Medüler; P3: Foliküler vs Papiller; P4: Foliküler vs Papiller-fv; P5: Medüller vs Papiller; P6: Medüller vs Papiller-fv; P7: Papiller vs Papiller-fv

Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların %29,5'inde (23 kişi) multifokalite saptanmıştır.

Foliküler tiroid kanseri vakalarının %11,1'inde (2 kişi), medüller tiroid kanseri vakalarının %20,0'sinde (4 kişi), klasik papiller tiroid kanseri vakalarının %35,0'inde (2 kişi), papiller tiroid kanseri-foliküler varyant vakalarının yarısında (10 kişi) multifokalite saptanmıştır. Tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,043**) (Tablo 4.13). Bununla birlikte, ikili karşılaştırmalarda ise foliküler tiroid kanserinde multifokalite papiller tiroid kanseri- foliküler varyanta göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Ayrıca klasik varyant ve foliküler varyant papiller tiroid kanserler foliküler tiroid kanserleri ile kıyaslandığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur. (p=0.018)

Tablo 4.14'de tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre tiroid kapsül invazyonu, ekstratiroidal invazyon ve vasküler invazyon durumları verilmiştir.

Tablo 4.14. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre tiroid kapsül invazyonu, ekstratiroidal invazyon ve vasküler invazyon durumları, Ankara, 2017.

Tanı Grubu										x ²	p
Foliküler		Medüller		Papiller – kl		Papiller-fv					
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
Tiroid kapsül invazyonu										3,139	P1:0,371
Yok	14	(70,0)	11	(57,9)	9	(47,4)	9	(45,0)	P2:0,514		
Var	6	(30,0)	8	(42,1)	10	(52,6)	11	(55,0)	P3:0,200		
									P4:0,200		
									P5:0,746		
											P6:0,527
											P7:1,000
Ekstratiroidal invazyon										8,111	P1:0,038
Yok	14	(70,0)	16	(80,0)	11	(57,9)	19	(95,0)	P2:0,716		
Var	6	(30,0)	4	(20,0)	8	(42,1)	1	(5,0)	P3:0,514		
									P4:0,091		
									P5:0,176		
											P6:0,342
											P7:0,008
Vasküler invazyon										25,530	P1:<0,001
Yok	10	(50,0)	20	(100,0)	20	(100,0)	20	(100,0)	P2:<0,001		
Var	10	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	P3:<0,001		
									P4:<0,001		
											P5: -
											P6: -
											P7: -

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Folliküler vs Medüler; P3: Folliküler vs Papiller; P4: Folliküler vs Papiller-fv; P5: Medüler vs Papiller; P6: Medüler vs Papiller-fv; P7: Papiller vs Papiller-fv

Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların %44,9’unda (35 kişi) tiroid kapsül invazyonu, %24,1’inde (19 kişi) ekstratiroidal invazyon ve %12,5’inde (10 kişi) vasküler invazyon saptanmıştır.

Foliküler tiroid kanseri vakalarının %30,0’unda (6 kişi), MTK vakalarının %42,1’inde (8 kişi), klasik PTK vakalarının %52,6’sında (10 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %55,0’inde (11 kişi) tiroid kapsül invazyonu saptanmıştır. Tiroid kapsül invazyonu açısından tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,371). Kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Foliküler tiroid kanseri vakalarının %30,0’unda (6 kişi), MTK vakalarının %20,0’sinde (4 kişi), klasik PTK vakalarının %42,1’inde (8 kişi), PTK-foliküler varyant vakalarının ise %5,0’inde (1 kişi) ekstratiroidal invazyon saptanmıştır. Tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,038**).

Fakat, ikili karşılaştırmalarda sadece klasik PTK ile PTK- folliküler varyant arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir.

Folliküler tiroid kanseri vakalarının %50,0'sinde (10 kişi) vasküler invazyon saptanmışken, diğer tiroid kanser türleri tanısı alan vakaların hiçbirinde vasküler invazyon saptanmamıştır. Vasküler invazyon açısından tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.14). FTK'de gözlenen vasküler invazyon diğer üç gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Tablo 4.15. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumları, Ankara, 2017.

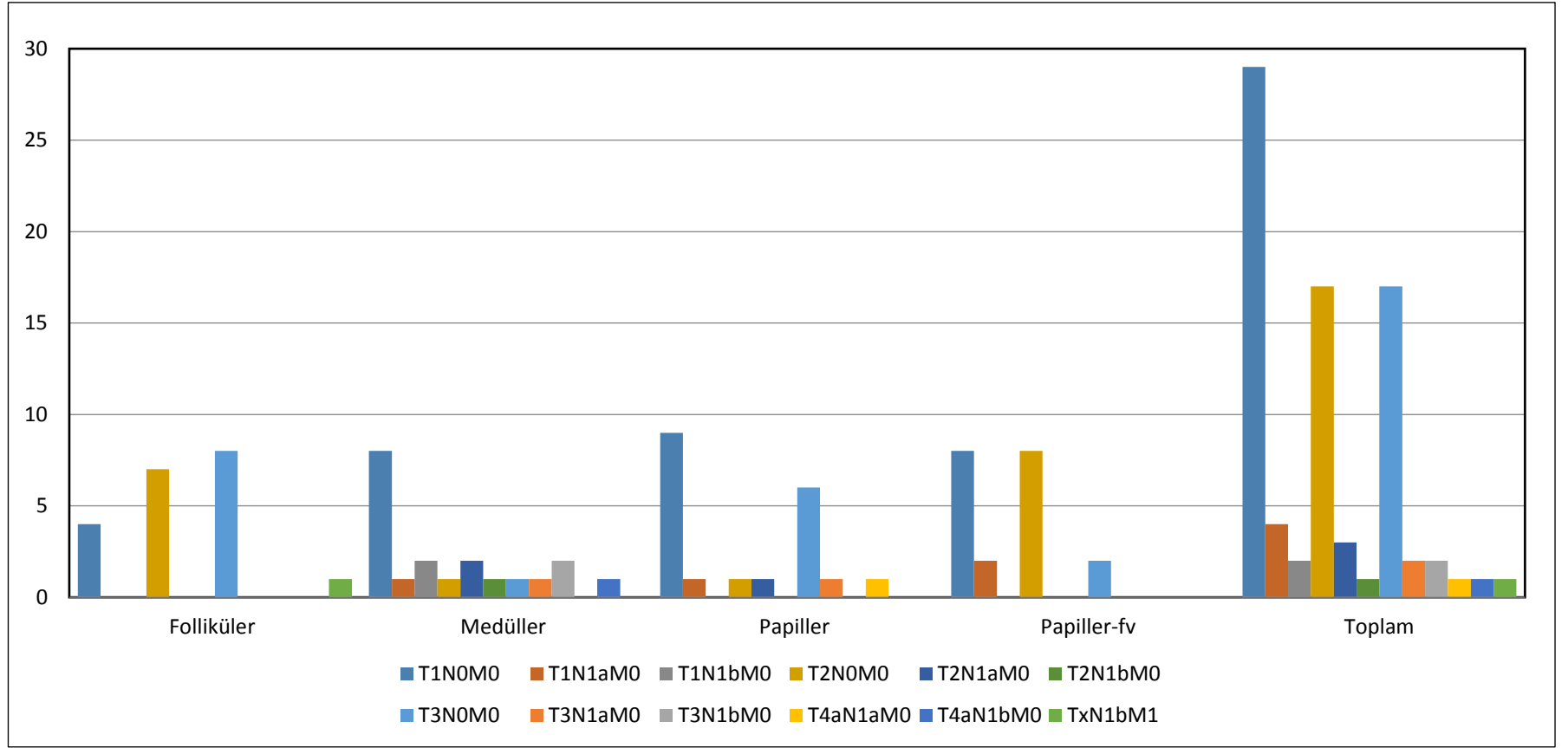
Tanı Grubu										x ²	p
Foliküler			Medüller		Papiller –kl		Papiller-fv				
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
Lenf nodu metastazı										12,911	P1:0,003
Yok	19	(95,0)	10	(50,0)	15	(75,0)	18	(90,0)		P2:0,003	
										P3:0,182	
										P4:1,000	
Var	1	(5,0)	10	(50,0)	5	(25,0)	2	(10,0)		P5:0,191	
										P6:0,014	
										P7:0,407	
Uzak metastaz										2,842	P1:1,000
Yok	19	(95,0)	20	(100,0)	20	(100,0)	20	(100,0)		P2:1,000	
										P3:1,000	
										P4:1,000	
Var	1	(5,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)		P5: -	
										P6: -	
										P7: -	

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Folliküler vs Medüler; P3: Folliküler vs Papiller; P4: Folliküler vs Papiller-fv; P5: Medüler vs Papiller; P6: Medüler vs Papiller-fv; P7: Papiller vs Papiller-fv

Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların %22,5'inde (18 kişi) lenf nodu invazyonu ve %1,3'ünde (1 kişi) uzak organ metastazı saptanmıştır. FTK vakalarının %5,0'inde (1 kişi), MTK vakalarının %50,0'sinde (10 kişi), klasik PTK vakalarının %25,0'inde (5 kişi), PTK-folliküler varyant vakalarının ise %10,0'unda (2 kişi) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Lenf nodu metastazı hem FTK vakalarında hem de PTK-folliküler varyant vakalarında MTK vakalarına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. FTK vakalarının %5,0'inde (1 kişi) uzak organ metastazı

saptanmışken, diğer tiroid kanser türleri tanısı alan vakaların hiçbirinde uzak organ metastazı saptanmamıştır. Uzak organ metastazı açısından tiroid kanseri türleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 4.15).

Şekil 4.1 ve Tablo 4.16’da tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre TNM sınıflandırmaları verilmiştir.



Şekil 4.1. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre TNM sınıflandırmaları, Ankara, 2017.

Tablo 4.16. Tiroid kanseri tanısı alan katılımcıların kanser türlerine göre TNM sınıflandırmaları, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu								Toplam	
	Foliküler		Medüller		Papiller - kl		Papiller-fv			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
T1N0M0	4	(20,0)	8	(40,0)	9	(45,0)	8	(40,0)	29	(24,2)
T1N1aM0	0	(0,0)	1	(5,0)	1	(5,0)	2	(10,0)	4	(3,3)
T1N1bM0	0	(0,0)	2	(10,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,7)
T2N0M0	7	(35,0)	1	(5,0)	1	(5,0)	8	(40,0)	17	(14,2)
T2N1aM0	0	(0,0)	2	(10,0)	1	(5,0)	0	(0,0)	3	(2,5)
T2N1bM0	0	(0,0)	1	(5,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,8)
T3N0M0	8	(40,0)	1	(5,0)	6	(30,0)	2	(10,0)	17	(14,2)
T3N1aM0	0	(0,0)	1	(5,0)	1	(5,0)	0	(0,0)	2	(1,7)
T3N1bM0	0	(0,0)	2	(10,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,7)
T4aN1aM0	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(5,0)	0	(0,0)	1	(0,8)
T4aN1bM0	0	(0,0)	1	(5,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,8)
TxN1bM1	1	(5,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,8)

TNM evrelemesinde, tiroid kanseri tanısı alan hastaların %24,2'si (29 kişi) T1N0M0, %3,3'ü (4 kişi) T1N1aM0, %1,7'si (2 kişi) T1N1bM0, %14,2'si (17 kişi) T2N0M0, %2,5'i (3 kişi) T2N1aM0, %0,8'si (1 kişi) T2N1bM0, %14,2'si (17 kişi) T3N0M0, %1,7'si (2 kişi) T3N1aM0, %1,7'si (2 kişi) T3N1bM0, %0,8'i (1 kişi)

T4aN1aM0, %0,8'i (1 kişi) T4aN1bM0 ve %0,8'i (1 kişi) TxN1bM1 olarak bulunmuştur.

Foliküler tiroid kanserli hastaların en fazla T3N0M0 (%40) ve T2N0M0 (%35) evrelerinde, MTK'li hastaların en fazla T1N0M0 (%40) evresinde, klasik PTK'li hastaların en fazla T1N0M0 (%45) ve T3N0M0 (%30) evrelerinde ve PTK-foliküler varyant hastaların en fazla T1N0M0 (%40) ve T2N0M0 (%40) evrelerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 4.16) (Şekil 4.1).

Tablo 4.17'de katılımcıların tanı gruplarına göre GLP-1 ve IGF-1 reseptör durumları sunulmuştur.

Tablo 4.17. Katılımcıların tanı gruplarına göre GLP-1 ve IGF-1 reseptör ekspresyon durumları, Ankara, 2017.

Tanı Grubu										x ²	p
Kontrol		Foliküler		Medüller		Papiller-kl		Papiller-fv			
N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
GLP-1R ekspresyonu										7,532	P1:0,064
											P2:1,000
Negatif	33	(82,5)	17	(85,0)	19	(95,0)	20	(100,0)	20	(100,0)	P3:0,249
											P4:0,084
Pozitif	7	(17,5)	3	(15,0)	1	(5,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	P5:0,084
IGF-1R ekspresyonu										3,108	P1:0,618
											P2:1,000
Negatif	37	(92,5)	19	(95,0)	18	(90,0)	20	(100,0)	20	(100,0)	P3:1,000
											P4:0,544
Pozitif	3	(7,5)	1	(5,0)	2	(10,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	P5:0,544

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Foliküler; P3: Kontrol vs Medüler; P4: Kontrol vs Papiller; P5: Kontrol vs Papiller-fv

Kontrollerin %17,5'inde, FTK'li vakaların %15,0'inde, MTK'li vakaların ise %5,0'inde GLP-1R ekspresyonu pozitif olarak bulunmuşken, klasik papiller ve

papiller-folliküler varyant tiroid kanserli vakaların hiçbirinde GLP-1R ekspresyonu saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,064$). Kontrol grubu ile diğer grupların ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kontrollerin %7,5'inde, folliküler tiroid kanserli vakaların %5,0'inde, medüller tiroid kanserli vakaların ise %10,0'unda IGF-1R ekspresyonu pozitif olarak bulunmuşken, klasik papiller ve papiller-folliküler varyant tiroid kanserli vakaların hiçbirinde IGF-1R ekspresyonu saptanmıştır. Gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,618$) (Tablo 4.17). Kontrol grubu ile diğer grupların ikili karşılaştırmalarında da herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.18'de katılımcıların tanı gruplarına göre Leptin skorlaması verilmiştir.

Tablo 4.18. Katılımcıların tanı gruplarına göre Leptin skorlaması, Ankara, 2017.

	Tanı Grubu				<i>P</i>
	Kontrol	Folliküler	Medüller	Papiller klasik ve fv	
Leptin skorlaması					K-W testi P1:0,034
Ort.±S.S.	1,75±1,81	3,00±2,62	1,15±1,87	1,43±1,97	
Ortanca (Q1-Q3)	2,00 (0-3,0)	3,00 (0-5,0)	0,00 (0-3,5)	0,00 (0-4,0)	Mann Whitney U Testi P2:0,037 P3:0,240 P4:0,430 P5:0,014 P6:0,013 p7:0,573
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	
Maksimum	5,00	6,00	5,00	5,00	

K-W testi: Kruskal-Wallis testi; Mann-Whitney U testi P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Folliküler; P3: Kontrol vs Medüller; P4: Kontrol vs Papiller klasik ve fv; P5: Folliküler vs Medüller; P6: Folliküler vs Papiller klasik ve fv; P7: Medüller vs Papiller klasik ve fv; Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların Leptin skorlaması ortalaması 1,75±2,09 (ortanca:0) olarak bulunmuştur. Kontrollerin leptin skorlaması ortalaması 1,75±1,81 (ortanca:2), FTK'li vakaların 3,0±2,62 (ortanca 4), MTK'li vakaların 1,15±1,87 (ortanca 0), PTK'li vakaların 1,80±2,12 (ortanca 0), papiller-folliküler

varyant tiroid kanserli vakaların ise $1,05 \pm 1,79$ (ortanca 0) olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,034$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.19’da tanı gruplarının leptin skorlaması açısından ikili karşılaştırmaları sunulmuştur.

Tablo 4.19. Tiroid kanser türlerinin kontrollere göre leptin skorlaması açısından ikili karşılaştırmaları, Ankara, 2017.*

	Kontrol (p)	Foliküler (p)	Medüller (p)	Papiller Klasik ve Foliküler varyant (p)
Kontrol		0,037	0,240	0,430
Foliküler			0,014	0,013
Medüller				0,573
Papiller Klasik ve Foliküler varyant (p)				

* İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Hastaların tanı gruplarının leptin skorlaması açısından ikili karşılaştırmalarında; FTK’li vakalar ile kontroller arasındaki fark ($p=0,037$), FTK’li vakalar ile MTK’li vakalar arasındaki fark ($p=0,014$) ve FTK’li vakalar ile PTK’li vakalar arasındaki fark ($p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tanı grupları arasındaki leptin skorlaması açısından diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.20’de Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda GLP-1 ekspresyonu varlığı verilmiştir.

Tablo 4.20. Ötroid Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda GLP-1 ekspresyonu varlığı, Ankara, 2017.

	GLP-1R ekspresyonu				x ²	p
	Yok		Var			
	n	(%)	n	(%)		
Nodüler Guatr	19	(76,0)	6	(24,0)	1,732	0,386
Hashimoto Tiroiditis	13	(92,9)	1	(7,1)		

Nodüler guatr tanısı alanların %24'ünde (6 kişi) GLP-1R ekspresyonu pozitif iken, Hashimoto tiroiditi tanısı alanların %7,1'inde (1 kişi) pozitif olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.21'de Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda IGF ekspresyonu varlığı verilmiştir.

Tablo 4.21. Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda IGF-1R ekspresyonu varlığı, Ankara, 2017.

	IGF-1R ekspresyonu				x ²	p
	Yok		Var			
	n	(%)	n	(%)		
Nodüler Guatr	22	(88,0)	3	(12,0)	1,820	0,540
Hashimoto Tiroiditis	14	(100,0)	0	(0,0)		

Nodüler guatr tanısı alanların %12'sinde (3 kişi) IGF-1R ekspresyonu pozitif iken, Hashimoto tiroiditi tanısı alanların hiçbirinde pozitif olarak saptanmamıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.22'de Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda Leptin skorlaması sunulmuştur.

Tablo 4.22. Nodüler Guatr ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlarda Leptin skorlamasının karşılaştırılması, Ankara, 2017.

Leptin Skorlaması							
	n	Ortalama	S.sapma	Ortanca (Q1-Q3)	Min	Maks	p*
Nodüler Guatr	25	1,64	1,89	0,00 (0-3,5)	0,00	5,00	0,365
Hashimoto Tiroiditis	13	2,23	1,64	3,00 (0-3,0)	0,00	5,00	

* Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Nodüler guatr tanısı alanların toplam Leptin skoru ortalaması $1,64 \pm 1,89$ (ortanca 0,00) iken, Hashimoto tiroiditi tanısı alanların Leptin skoru ortalaması $2,23 \pm 1,64$ (ortanca 3,00) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.23'te Papiller Tiroid Ca-folliküler varyant vakalarında leptin skorlaması sunulmuştur.

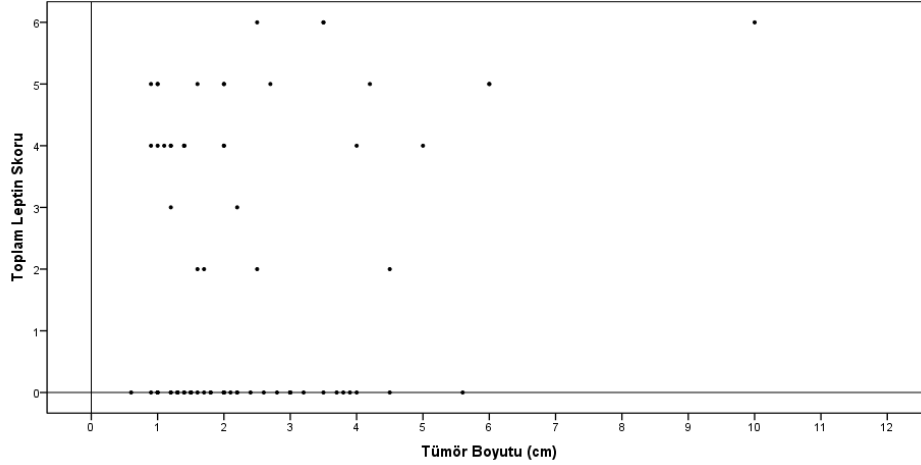
Tablo 4.23. Papiller Tiroid Kanseri-folliküler varyant vakalarında kapsül varlığına göre leptin skorlaması, Ankara, 2017.

Leptin Skorlaması							
	N	Ortalama	S.sapma	Ortanca (Q1-Q3)	Min	Maks	p*
		a	a				
Kapsül negatif	9	1,22	1,98	0,00 (0-3,0)	0,00	5,00	0,331
Kapsül pozitif	11	0,91	1,70	0,00 (0-2,0)	0,00	5,00	

* Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Papiller tiroid kanseri-folliküler varyant vakalarında kapsül negatif olanların Leptin skoru ortalaması $1,22 \pm 1,98$ (ortanca 0,00) iken, kapsül pozitif olanların Leptin skoru ortalaması $0,91 \pm 1,70$ (ortanca 0,00) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.23).

Şekil 4.2’de tümör boyutuna göre Leptin skorlaması saçılım grafiği verilmiştir.



Şekil 4.2. Tümör boyutuna göre Leptin skorlaması saçılım grafiği, Ankara, 2017.

Tablo 4.24’te tümör boyutu ile Leptin skorlaması korelasyon analizi verilmiştir.

Tablo 4.24. Tümör boyutu ile Leptin skorlaması korelasyon analizi, Ankara, 2017.

	R*	R²	p
Tümör boyutu-Leptin skorlaması	0,082	0,007	0,474

* Spearman rho korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Tümör boyutu ile Leptin skoru arasındaki korelasyon analizi sonucunda, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Şekil 4.2, Tablo 4.24).

Tablo 4.25’te bazı tümör özelliklerine göre leptin skorlaması verilmiştir.

Tablo 4.25. Bazı tümör özelliklerine göre leptin skorlaması, Ankara, 2017.

Leptin Skorlaması							
Tümör özelliği	n	Ortalama	S.sapma	Ortanca (Q1-Q3)	Min	Maks	p*
Tiroid kapsül invazyonu							
Yok	43	1,58	2,30	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	0,455
Var	35	2,00	2,18	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	
Vasküler invazyon							
Yok	70	1,46	2,08	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	0,002
Var	10	3,80	2,20	4,50 (2,25-5,25)	0,00	6,00	
Multifokalite							
Yok	55	1,67	2,26	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	0,639
Var	23	1,87	2,14	0,00 (0-4,0)	0,00	5,00	
Ekstratiroidal invazyon							
Yok	60	1,50	2,18	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	0,058
Var	19	2,63	2,22	4,00 (0-4,0)	0,00	6,00	

* Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Tiroid kapsül invazyonu olmayanlarda Leptin skoru ortalaması $1,58 \pm 2,30$ (ortanca 0,00) iken, olanlarda Leptin skoru ortalaması $2,00 \pm 2,18$ (ortanca 0,00) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Vasküler invazyon olmayan vakalarda Leptin skoru ortalaması $1,46 \pm 2,08$ (ortanca 0,00) iken, olan vakalarda Leptin skoru ortalaması $3,80 \pm 2,20$ (ortanca 4,50) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$).

Multifokalite negatif hastalarda Leptin skoru ortalaması $1,67 \pm 2,26$ (ortanca 0,00) iken, pozitif olan hastalarda Leptin skoru ortalaması $1,87 \pm 2,14$ (ortanca 0,00) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ekstratiroidal invazyon olmayan tiroid kanserli hastalarda Leptin skoru ortalaması $1,50 \pm 2,18$ (ortanca 0,00) iken, olan hastalarda Leptin skoru ortalaması $2,63 \pm 2,22$ (ortanca 4,00) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.26’da tümör metastaz özelliklerine göre leptin skorlaması verilmiştir.

Tablo 4.26. Tümör metastaz özelliklerine göre leptin skorlaması, Ankara, 2017.

Leptin Skorlaması							
Tümör özelliği	N	Ortalama	S.sapma	Ortanca (Q1-Q3)	Min	Maks	p^*
Lenf nodu metastazı							
Yok	62	1,79	2,31	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	0,811
Var	18	1,61	1,97	0,00 (0-4,0)	0,00	5,00	
Uzak organ metastazı							
Yok	79	1,72	2,22	0,00 (0-4,0)	0,00	6,00	0,525
Var	1	4,00	-	4,00 (4,0-4,0)	4,00	4,00	

* Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Q1: 1. Çeyreklik; Q3: 3. Çeyreklik

Lenf nodu metastazı olmayan vakalarda Leptin skoru ortalaması $1,79 \pm 2,31$ (ortanca 0,00) iken, olan vakalarda Leptin skoru ortalaması $1,61 \pm 1,97$ (ortanca 0,00) olarak saptanmıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Uzak organ metastazı olmayan tiroid kanserli hastalarda Leptin skoru ortalaması $1,72 \pm 2,22$ (ortanca 0,00) iken, uzak organ metastazı olan bir hastada Leptin skoru 4,00 olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.26).

Her bir grup içinde GLP-1, IGF-1 ve Leptin reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi gruplarının dağılımı incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.27, Tablo 4.28 ve Tablo 4.29).

Her bir grup içinde GLP-1, IGF-1 ve Leptin reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.30, Tablo 4.31 ve Tablo 4.32).

Her bir grup içinde IGF-1 ve GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre AKŞ değerleri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.33 ve Tablo 4.34).

Her bir grup içinde IGF-1 ve GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre LDL değerleri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.35 ve Tablo 4.36).

Tablo 4.27. Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi Gruplarının dağılımı, Ankara, 2017.

Vücut Kitle İndeksi Grupları							p
Normal Kilolu		Fazla Kilolu		Obez			
n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Kontrol grubu							P:0,721
GLP-1 res ekspresyonu yok	6	(30,0)	8	(40,0)	6	(30,0)	
GLP-1 res ekspresyonu var	3	(50,0)	2	(33,3)	1	(16,7)	
Foliküler Tiroid Kanseri							P:0,679
GLP-1 res ekspresyonu yok	4	(30,8)	8	(61,5)	1	(7,7)	
GLP-1 res ekspresyonu var	1	(33,3)	1	(33,3)	1	(33,3)	
Medüller Tiroid karsinomu							P: -
GLP-1 res ekspresyonu yok	6	(31,6)	7	(36,8)	6	(31,6)	
GLP-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu							P: -
GLP-1 res ekspresyonu yok	10	(50,0)	5	(25,0)	5	(25,0)	
GLP-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant							P: -
GLP-1 res ekspresyonu yok	3	(16,7)	6	(33,3)	9	(50,0)	
GLP-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	

Tablo 4.28. Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi Gruplarının dağılımı, Ankara, 2017.

Vücut Kitle İndeksi Grupları							p
Normal Kilolu		Fazla Kilolu		Obez			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Kontrol grubu							
IGF-1 res ekspresyonu yok	9	(30,0)	8	(34,8)	6	(26,1)	P:0,463
IGF-1 res ekspresyonu var	-	(-)	2	(66,7)	1	(33,3)	
Foliküler Tiroid Kanseri							
IGF -1 res ekspresyonu yok	5	(31,3)	9	(56,3)	2	(12,5)	P:1,000
IGF -1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	
Medüller Tiroid karsinomu							
IGF-1 res ekspresyonu yok	6	(35,3)	6	(35,3)	5	(29,4)	P: -
IGF -1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu							
IGF-1 res ekspresyonu yok	10	(50,0)	5	(25,0)	5	(25,0)	P: -
IGF-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant							
IGF-1 res ekspresyonu yok	3	(16,7)	6	(33,3)	9	(50,0)	P: -
IGF-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	-	(-)	

Tablo 4.29. Gruplar içinde Leptin reseptör ekspresyonuna göre Vücut Kitle İndeksi Gruplarının dağılımı, Ankara, 2017.

Vücut Kitle İndeksi Grupları							P
Normal Kilolu		Fazla Kilolu		Obez			
n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Kontrol grubu							P:-
Leptin res ekspresyonu yok	3	(27,3)	6	(54,5)	2	(18,2)	
Leptin res ekspresyonu var	6	(40,0)	4	(26,7)	5	(33,3)	
Foliküler Tiroid Kanseri							P:-
Leptin res ekspresyonu yok	3	(37,5)	3	(37,5)	2	(25,0)	
Leptin res ekspresyonu var	2	(25,0)	6	(75,0)	-	(-)	
Medüller Tiroid karsinomu							P: -
Leptin res ekspresyonu yok	5	(38,5)	3	(23,1)	5	(38,5)	
Leptin res ekspresyonu var	1	(16,7)	4	(66,7)	1	(16,7)	
Papiller Tiroid karsinomu							P: -
Leptin res ekspresyonu yok	4	(36,4)	4	(36,4)	3	(27,3)	
Leptin res ekspresyonu var	6	(66,7)	1	(11,1)	2	(22,2)	
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant							P: -
Leptin res ekspresyonu yok	2	(15,4)	5	(38,5)	6	(46,2)	
Leptin res ekspresyonu var	1	(20,0)	1	(20,0)	3	(60,0)	

Tablo 4.30. Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı, Ankara, 2017.

Diabetes mellitus					
	Yok		Var		p
	n	(%)	n	(%)	
Kontrol grubu					
GLP-1 res ekspresyonu yok	27	(81,8)	6	(18,2)	P:0,567
GLP-1 res ekspresyonu var	7	(100,0)	-	(-)	
Foliküler Tiroid Kanseri					
GLP-1 res ekspresyonu yok	15	(88,2)	2	(11,8)	P:1,000
GLP-1 res ekspresyonu var	3	(100,0)	-	(-)	
Medüller Tiroid karsinomu					
GLP-1 res ekspresyonu yok	14	(73,7)	5	(26,3)	P:1,000
GLP-1 res ekspresyonu var	1	(100,0)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu					
GLP-1 res ekspresyonu yok	18	(90,0)	2	(10,0)	P: -
GLP-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu-Foliküler varyant					
GLP-1 res ekspresyonu yok	17	(94,4)	1	(5,6)	P: -
GLP-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	

Tablo 4.31. Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı, Ankara, 2017.

Diabetes mellitus					
	Yok		Var		p
	n	(%)	n	(%)	
Kontrol grubu					
IGF-1 res ekspresyonu yok	31	(83,8)	6	(16,2)	P:1,000
IGF-1 res ekspresyonu var	3	(100,0)	-	(-)	
Foliküler Tiroid Kanseri					
IGF-1 res ekspresyonu yok	17	(89,5)	2	(10,5)	P:1,000
IGF-1 res ekspresyonu var	1	(100,0)	-	(-)	
Medüller Tiroid karsinomu					
IGF-1 res ekspresyonu yok	13	(72,2)	5	(27,8)	P: 1,000
IGF-1 res ekspresyonu var	2	(100,0)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu					
IGF-1 res ekspresyonu yok	18	(90,0)	2	(10,0)	P: -
IGF-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant					
IGF-1 res ekspresyonu yok	17	(94,4)	1	(5,6)	P: -
IGF-1 res ekspresyonu var	-	(-)	-	(-)	

Tablo 4.32. Gruplar içinde Leptin reseptör ekspresyonuna göre Diabetes Mellitus tanılı olma durumunun dağılımı, Ankara, 2017.

Diabetes mellitus					
	Yok		Var		p
	n	(%)	n	(%)	
Kontrol grubu					
Leptin res ekspresyonu yok	15	(78,9)	4	(21,1)	p:0,398
Leptin res ekspresyonu var	19	(90,5)	2	(9,5)	
Foliküler Tiroid Kanseri					
Leptin res ekspresyonu yok	8	(89,5)	-	(-)	p:0,495
Leptin res ekspresyonu var	10	(83,3)	2	(16,7)	
Medüller Tiroid karsinomu					
Leptin res ekspresyonu yok	9	(64,3)	5	(35,7)	p:0,260
Leptin res ekspresyonu var	6	(100,0)	-	(-)	
Papiller Tiroid karsinomu					
Leptin res ekspresyonu yok	10	(90,9)	1	(9,1)	p:1,000
Leptin res ekspresyonu var	8	(88,9)	1	(11,1)	
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant					
Leptin res ekspresyonu yok	12	(92,3)	1	(7,7)	p:1,000
Leptin res ekspresyonu var	5	(100,0)	-	(-)	

Tablo 4.33. Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre AKŞ değerlerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

IGF-1 res ekspresyonu					
	Yok		Var		p
	n	Ortanca (Q1-Q3)	n	Ortanca (Q1-Q3)	
Kontrol grubu					
AKŞ	37	86,0 (80,0-98,0)	3	86,0 (67,0-...)	p:0,504
Foliküler Tiroid Kanseri					
AKŞ	16	91,0 (85,0-115,5)	1	94,0 (94,0-94,0)	p:0,838
Medüller Tiroid karsinomu					
AKŞ	18	89,5 (83,5-110,2)	2	80,0 (79,0-...)	p:0,185
Papiller Tiroid karsinomu					
AKŞ	19	87,0 (83,0-97,0)	-	- (...-...)	p: -
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant					
AKŞ	20	89,5 (85,5-95,5)	-	- (...-...)	p: -

Tablo 4.34. Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre AKŞ değerlerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

GLP-1 res ekspresyonu					
	Yok		Var		p
	n	Ortanca (Q1-Q3)	n	Ortanca (Q1-Q3)	
Kontrol grubu					
AKŞ	33	86,0 (79,5-98,0)	7	91,0 (80,0-94,0)	p:0,828
Foliküler Tiroid Kanseri					
AKŞ	14	90,0 (84,2-118,0)	3	96,0 (91,0-..)	p:0,291
Medüller Tiroid karsinomu					
AKŞ	19	88,0 (79,0-109,0)	1	88,0 (88,0-88,0)	p:0,650
Papiller Tiroid karsinomu					
AKŞ	19	87,0 (83,0-97,0)	-	- (...-..)	p:0,153
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant					
AKŞ	20	89,5 (85,5-95,5)	-	- (...-..)	p:0,126

Tablo 4.35. Gruplar içinde IGF-1 reseptör ekspresyonuna göre LDL değerlerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

IGF-1 res ekspresyonu					
		Yok	Var		p
	n	Ortanca (Q1-Q3)	n	Ortanca (Q1-Q3)	
Kontrol grubu					
LDL	30	121,5 (101,8-147,3)	1	154,0 (154,0-154,0)	p:0,314
Foliküler Tiroid Kanseri					
LDL	15	125,0 (85,0-175,6)	1	63,0 (63,0-63,0)	p:0,103
Medüller Tiroid karsinomu					
LDL	16	125,0 (100,5-150,5)	2	156,2 (117,4-...)	p:0,482
Papiller Tiroid karsinomu					
LDL	18	105,6 (96,5-154,5)	-	- (...-...)	p: -
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant					
LDL	20	114,5 (103,8-144,3)	-	- (...-...)	p: -

Tablo 4.36. Gruplar içinde GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre LDL değerlerinin karşılaştırılması, Ankara, 2017.

GLP-1 res ekspresyonu					
		Yok		Var	<i>p</i>
	n	Ortanca (Q1-Q3)	n	Ortanca (Q1-Q3)	
Kontrol grubu					
LDL	26	121,5 (101,0-155,5)	5	129,0 (108,5-145,5)	p:0,452
Foliküler Tiroid Kanseri					
LDL	15	115,0 (85,0-175,0)	1	125,0 (125,0-125,0)	p:0,957
Medüller Tiroid karsinomu					
LDL	17	132,0 (101,0-157,0)	1	103,0 (103,0-103,0)	p:0,921
Papiller Tiroid karsinomu					
LDL	18	105,6 (96,6-154,5)	-	- (...-..)	p:0,310
Papiller Tiroid karsinomu–Foliküler varyant					
LDL	20	114,5 (103,8-144,3)	-	- (...-..)	p:0,364

Tablo 4.37. Grupların GLP-1 reseptör ekspresyonuna göre dağılımı, Ankara, 2017.

	GLP-1 res ekspresyonu			
	Yok		Var	
	n	(%)	n	(%)
Kontrol grubu (n=40)	33	(82,5)	7	(17,5)
Kanserli doku (n=80)	76	(95,8)	4*	(4,2)
Kanserli dokunun çevresinde normal dokuda gözlenen GLP-1 res eks. (n=80)	71	(87,65)	9	(11,25)
MTK da kanserli dokunun çevresinde normal dokuda gözlenen GLP-1 res eks. (n=20)	15	(75)	5	(25)
PTK da kanserli dokunun çevresinde normal dokuda gözlenen GLP-1 res eks. (n=20)	16	(80)	4	(20)
PTK-fv da kanserli dokunun çevresinde normal dokuda gözlenen GLP-1 res eks. (n=20)	20	(100)	0	(0)
FTK da kanserli dokunun çevresinde normal dokuda gözlenen GLP-1 res eks. (n=20)	20	(100)	0	(0)

*1 tane MTK da 3 tane FTK da pozitif olmak üzere toplam 4 vakada GLP-1 reseptör ekspresyon pozitifliği mevcut.

Kontrol grubunun %17,5'inde (n=7) GLP-1 reseptör ekspresyonu varken, kanserli dokuda %4,2 (n=4)'dir. Tüm tiroid kanseri grupları ele alındığında kanser dokusunun çevresindeki normal dokuda gözlenen GLP-1 reseptör ekspresyonu %11,25 (n=9)'tir. MTK grubunda kanser dokusunun çevresindeki normal dokuda gözlenen GLP-1 reseptör ekspresyonu %25,0 (n=5)'tir. PTK grubunda kanser dokusunun çevresindeki normal dokuda gözlenen GLP-1 reseptör ekspresyonu %20,0 (n=4)'dir. Hem FTK hem de PTK-folliküler varyant gruplarında kanser dokusunun çevresindeki normal dokuda hiç bir GLP-1 reseptör ekspresyonu olan vaka gözlenmemiştir.

Tablo 4.38. Katılımcıların gruplara göre GLP-1 reseptör ekspresyon durumlarının karşılaştırılması, Ankara, 2017.

Tanı Grubu								
Kontrol			Foliküler		Diğer		x ²	p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
GLP ekspresyonu							8,207	P1: -
Negatif	33	(82,5)	17	(85,0)	59	(98,3)		P2:1,000
								P3:0,006
Pozitif	7	(17,5)	3	(15,0)	1	(1,7)		P4:0,046

P1: Tüm gruplar arasında; P2: Kontrol vs Foliküler; P3: Kontrol vs Diğer; P4:Foliküler vs Diğer

Kontrol grubunda GLP-1 reseptör ekspresyonu kontrol grubunda %17,5 (n=7) iken, FTK grubunda %15,0 (n=3) ve diğer tiroid kanserleri (MTK, PTK-kl ve PTK-fv) grubunda ise %1,7 (n=1) olarak saptanmıştır. Kontrol ile FTK grupları arasında GLP-1 reseptör ekspresyonu boyanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=1,000). Diğer tiroid kanserleri grubunda GLP-1 reseptör ekspresyonu pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,006). Diğer tiroid kanserleri grubunda GLP-1 reseptör ekspresyonu pozitifliği FTK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,046).

Her bir grup içinde GLP-1, IGF-1 ve Leptin reseptör ekspresyonuna göre daha önce anlamlı farklılık bulunan değerler ile yapılan korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,005).

5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri insidansı artmaya devam etmektedir ancak tiroid kanseri altında yatan nedensel faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid kanseri için bugüne kadar en çok kabul gören risk faktörleri; yaş, kadın cinsiyet, iyonize radyasyona maruz kalma, benign tiroid hastalık öyküsü ve ailede tiroid kanseri öyküsüdür (113-115). Son yıllarda yapılan çalışmalar daha kilolu olmanın ve boyun daha uzun olmasının tiroid kanseri için risk faktörü olduğunu göstermiştir (116,117).

Günümüzde farklı tipteki tiroid kanserlerinin ve benign nodüllerin ayırıcı tanısı genellikle İİAB, tiroid taraması, ultrasonografi ve ameliyat gibi çeşitli yöntemlerin kombine olarak kullanılması ile gerçekleştirilmektedir (118). Ameliyat öncesinde en güvenilir yöntem olan İİAB'sinin halen kendi içinde zorlukları vardır. Örneğin benign foliküler adenomlar malign foliküler karsinomlardan ayırt edilememekte ve aynı şekilde PTK'nin foliküler varyantı da belirsiz sonuçların %10 ila % 30'una neden olmaktadır (119). Yetersiz örnekleme yapılması, karar vermek için az sayıda hücre olmasına ve tanı için yetersiz bilgiye neden olmaktadır (120,121). İİAB'sinin yukarıda belirtilen tüm kısıtlılıkları kesin bir histolojik teşhis için ameliyatı yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu nedenle moleküler belirteçlerin varlığı, özellikle de idrardan veya kandan taranan daha az invaziv örnekleme yöntemleri kullanılması tiroid nodüllerinin kesin teşhisi için çok yardımcı olabilir. Tiroid malignite için önerilmiş biyobelirteçler BRAF, RET / PTC, RAS, PAX8 / PPAR8, P53 ve NTRK1 gibi mutasyona dayalı moleküler belirteçleri veya galektin-3, CK19, VEGF, Aurora-A, P16, AR veya HBME-1 gibi immünohistokimyasal testleri içerir (121). Bahsedilen bu tiroid kanseri biyobelirteçleri şu an için yeteri kadar iyi bir spesifisite ve pozitif prediktif değere sahip değildir (122). Dolayısıyla, spesifik bir biyobelirteç geliştirme çalışmaları devam etmekte ve bu çalışmalar mevcut var olan yöntemlerin yanında invazif olmayan tamamlayıcı bir tanı aracı olarak kullanılarak var olan yöntemin spesifite ve duyarlılığını artırmayı hedeflemektedir. Yapmış olduğumuz bu çalışmamızda çeşitli belirteçlerin tiroid kanseri ve alttürleri ile olan ilişkilerini ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 80 hastanın 61'ü kadın (%76,3), 19'u erkek (%23.7) olarak bulunmuştur. Literatürde ise diferansiye tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (123,124). Bizim çalışmamıza katılan

hastaların cinsiyet profili de bu veriyi desteklemektedir. Bu oran papiller ve folliküler karsinomun her ikisi için de benzerdir.

Mazzaferri ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 40 yaş ve üstündeki hastalar için uzun dönemdeki nüks ve kansere bağlı ölüm riskinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir (125). Falvo ve arkadaşları ölüm oranlarının 51 yaşından büyük hastalarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (126). Lin ve arkadaşları PTK'li ve FTK'li hastalarla yapmış oldukları çalışmada akciğer metastazı olan hastaların yaş ortalamalarını metastazı olmayan hastalara oranla çok daha yüksek bulmuşlardır (127). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada katılımcı grupları arasında cinsiyet ve yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,069$ ve $p=0,412$)

Mack ve arkadaşlarının 2725 tiroit kanseri vakası (2247 kadın, 478 erkek) ve 4776 kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada; tiroid kanseri riskinin, sigara kullanmış kişilerde, içmeyen kişilere göre daha az olduğunu tespit ettiler. Bu risk, tanı anında hala sigara içmekte olanlarda daha da düşük bulunmuştur ($OR = 0.6, \% 95 GA = 0.6-0.7$) ($OR = 0.9, \% 95 GA = 0.8-1.1$). Sigarayı içme süresi ve sıklığının artması ile tiroid kanseri riskinin azaldığını göstermişlerdir (128). Yoo ve ark. tarafından 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada daha önceki dönemde sigara içilmesini tiroit kanseri gelişimi için risk faktörleri olarak tespit etmişlerdir (129). Zivaljevic ve arkadaşları erkekler üzerinde yapmış oldukları çalışmada guatr, tiroid nodülleri ve ailede malign tümör hikayesi olmasının iyi diferansiye tiroid kanseri için risk faktörü olduğunu tespit ederken; sigara içimin hastalık riski ile negatif ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (130). Yapmış olduğumuz çalışmada ise tiroid kanseri vakaları ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,560$).

Klasik olarak, PTK sporadik olarak görüldüğü düşünülse de yaklaşık olarak % 5-15 oranında ailesel formda olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada medüller olmayan tiroid kanseri (NMTK) hastalarının yaklaşık % 10'unda hastalık için pozitif bir aile öyküsü olduğunu belirtmektedir (22). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ailesinde tiroid hastalığı bulunma hikâyesi kontrol grubunda FTK'e göre ($p_2=0,032$) ve PTK-kl'te kontrol grubuna göre ($P_4:0,008$) anlamlı yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda FTK'e göre anlamlı yüksek çıkmasında kontrol grubumuzun

hashimato tiroiditi ve noduler guatr gibi tiroid hastalarından oluşmasının etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Ailesinde tiroid dışı kanser öyküsü bulunması açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ancak ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık yoktur ($p=0,004$).

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların bir kısmında diyabetli kadınlarda tiroid kanseri riskinde anlamlı artışlar tespit edilirken bir kısmında ise anlamlı artışlar görülmemiştir. Diyabetik erkeklerdeki tiroid kanseri riskinde hiç değişiklik olmadığı veya istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük risk artışlarının olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle DM ve tiroid kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalıdır ve muhtemelen zayıf bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi doğrulamak için daha ileri çalışmalar gereklidir (131). Ayrıca Tseng ve arkadaşları Tayvanlı hastaların 12 yıllık prospektif takibi ile yaptıkları çalışmada; tiroid kanseri hastalarında diyabetin, özellikle genç yaş grubunda, mortalite riskinin yükselmesinde etkili olduğunu tespit etmişlerdir (132). Bizim yaptığımız çalışmada ise literatür çalışmalarına benzer şekilde, tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,525$).

Metformin ile tedavi edilen tiroid kanseri hastalarında tümör boyutu daha küçüktür ve bu da ilacın tümör büyümesini inhibe ettiğini düşündürmektedir. Diyabetik hastalarda, metformin tedavisini almamanın, tedaviye tam yanıt olasılığının azalması ve progresyonsuz sağkalımın süresinin azalması açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (133). Han ve arkadaşları metforminin mTOR sinyalini inhibe ederek tiroid kanseri hücre hatlarında proliferasyonunu, migrasyonunu ve epitelyo-mezenşimal dönüşümü bastırabildiğini göstermişlerdir (134). Tseng ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada, Metformin, Tayvanlı tip 2 diyabetli hastalarda tiroid kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (135). Becker ve ark. tarafından 2015 yılında 1229 vaka ve 7374 eşleştirilmiş kontrol grubunda yapılan bir çalışmada ise ; metformin veya diğer antidiyabetik ilaçların kullanımı ile tiroid kanseri riskinde azalma arasında anlamlı bir ilişkili bulunmamıştır (136). Metformin tedavisi, servikal LN metastazlı diferansiye tiroid kanserli diyabetik hastalarda rekürrens düşük olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137). Ayrıca Rosiglitazone tedavisinin tip 2 diyabetli hastalarda tiroid kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir (138). Bizim yaptığımız

çalışmada ise tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında metformin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,562$).

Katılımcı grupları arasında hipertansiyon açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,648$). Katılımcı grupları arasında antihipertansif ilaç kullanımı açısından aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,648$). Sonuçlarımıza benzer şekilde, literatürde hipertansiyon ile tiroid kanseri arasında herhangi anlamlı bir ilişki olduğuna dair bir çalışma yer almamaktadır.

Fare modellerinde yüksek TSH düzeyleri PTK patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (139). Günümüzde TSH'nin bastırılması DTK hastalarının sağ kalımına fayda sağladığı gösterildiği için hastalarının takibinde önerilmektedir (140). Tiroid hormonlarının, pankreas, meme, yumurtalık ve prostat kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserler üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (141). Bununla birlikte, TSH ve tiroid hormonlarını tiroid kanseri riskiyle ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmaların bulgularında tutarsızlık vardır (142-145). TSH düzeyleri kadınlarda normal aralığın altında olduğunda ve erkeklerde ise TSH düzeyleri normal aralığın üzerinde olduğunda PTK için riski artırdığı tespit edildi (146). Bizim yaptığımız çalışmada tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında T4 kullanımı açısından ve anti-TPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,002$) ancak bu istatistiksel farkın kontrol grubumuzun hashimato tiroiditi ve nodüler guatrden oluşan tiroid hastaları olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. sT3 açısından kontrol grubu ile kanser grupları arasında ikili karşılaştırmada istatistiksel anlamlı düşüklük bulunmuştur. Bu durumda yine kontrol grubunun benign tiroid hastalıklarından oluşmasına bağlanmıştır (sırasıyla: $p_2=0,028$; $p_3=0,035$; $p_4=0,002$; $p_5=0,007$). TSH düzeyleri, sT3, sT4 ve anti-TG düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,084$; $p=0,533$; $p=0,561$).

Medüller kanser tiroid bezindeki kalsitonin hormonu salgılayan C hücrelerinin kanseri olduğu için bu hastaların kanlarında kalsitonin hormonu yükseldiği bilinmektedir. Non-medüller tiroid kanserleri ile arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Katılımcı grupları arasında kalsitonin düzeyleri yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu anlamlı farklılık özellikle Medüller tiroid kanseri grubundan kaynaklanmaktadır.

Tiroid kanserinde serum tiroglobülin (TG) seviyesini ölçmek, iki nedenden dolayı hastaları cerrahiye tabi tutmadan önce değerli olmaktadır. Öncelikle, eğer seviye yüksekse, o andaki lokal ve metastatik tümör yüküne bir ipucu verebilir; ikincisi, eğer seviye normalse, tiroid kanseri varlığında TG seviyeleri yükselmeyen hastaları tanımlar. Cerrahi öncesi yüksek serum TG'si olan hastalarda, postoperatif dönemde serum TG'sinin yükselmesi, rekürrensi gösterecektir. Ameliyat öncesinde yüksek serum TG'si olmayanlarda hastalığın nüksü durumunda serum TG'sinde artışa neden olmayacaktır. İkinci durumda, normal TG düzeyi, hastalığın nüksetmesin konusunda yalnızca yanlış bir güvence verir. Bununla birlikte, ameliyat sırasında serum TG'nin yükselmesi dikkatle yorumlanmalıdır çünkü bu, ameliyat sırasında yanlışlıkla geride bırakılan kanserli olmayan rezidüel tiroid dokusunun büyümesine bağlı olabilir. Serum tiroglobulin düzeylerinin tiroid foliküler ve Hurthle hücreli neoplazmlarında malignite için zayıf bir tanısal biyolojik belirteçtiği olduğu gösterilmiştir (147). Bizim yaptığımız çalışmada tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında tiroglobulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,023$) (Tablo 4.5). Bu fark yukarıda FTK'li gruptan kaynaklanmaktadır.

Almquist ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kadınlardaki VKİ ile tiroid kanseri pozitif korelasyon tespit ederken, kan glikoz seviyeleri ile ise tiroid kanseri arasında negatif korelasyon tespit etmiştir (148). Daha önceki çalışmalarda 5.3 mmol/l üzerindeki glukoz değerlerinin tiroid kanseri, safra kesesi / safra kanalı kanseri ve multipl miyelom için pozitif asosiyasyon gösterdiği tespit edilmiştir (149). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,612$).

Daha önceki çalışmalarda TSH ve HbA1c arasındaki pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r = 0.46$)(150). Fakat Tiroid karsinomu ile HbA1c düzeyleri arasında korelasyonu araştıran literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da, tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 4.6).

Tiroid karsinomu ile ALT, AST, GGT, total bilirubin veya direk bilirubin düzeyleri arasında korelasyonu araştıran literatürde herhangi bir çalışma

bulunmamaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da, tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında ALT, AST, GGT, total bilirubin ve direk bilirubin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,255$; $p=1,000$; $p=0,788$; $p=0,931$ ve $p=0,067$).

Li ve arkadaşlarının 2016 yılında 250 diferansiye tiroid kanseri ve 250 kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada; ikili lojistik regresyon analizinde, kadın DTK hastalarının, erkeklerden daha yüksek hiperlipidemi riski taşıdığını ve TSH arttıkça bu risklerin arttığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, tiroidektomiden sonra, DTK'li hastalarda dislipidemi riskinin belirgin olarak arttığını göstermiştir. Daha da önemlisi, kadın hastaların erkek hastalara göre daha yüksek bir dislipidemi riski tespit edilmiştir (151). DTK hastaları, radyoaktif iyot (^{131}I) tedavisini alabilmeleri için tiroidektomiden sonra levotiroksinin (LT4) geri çekilmesi sağlanmaktadır. Papadakis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu geri çekilme sırasında total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein, çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliseridlerdeki bireysel bazda yüzde % 60-80 oranında artış olurken ve yüksek yoğunluklu lipoprotein için % 30 düzeyinde artış olduğunu gösterdi (152). Ancak literatürde hiperlipideminin tiroid kanseri için risk faktörü olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da, tiroid kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,746$, $p=0,276$, $p=0,690$ ve $p=0,757$).

Papiller tiroid karsinomu primer lezyon çok küçükken bile servikal lenf nodlarına yayılım tespit edilmiştir (153). Yapılan araştırmalarda primer tümörün başlangıçtaki boyutu ile nüksü arasında doğrusal bir etki olduğu gösterilmiştir. Rekürrens, bölgesel yayılım ve uzak metastaz oranlarının, çapı 4 cm'den daha büyük olan tümörlerde belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca artmış tümör boyutunun PTK' da ölüm riskini artırdığı belirtilmiştir. Kramer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FTK tümör boyutu PTK tümör boyutundan anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur (3.46 vs 1.84 cm; $P < 0.001$). Bizim çalışmamızda FTK'de PTK-kl ve PTK-fv'a göre ve MTK da PTK-kl ve PTK-fv'a göre tümör boyutu istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla: $p_3=0,002$; $p_4=0,005$; $p_5=0,010$; $p_6=0,025$).

Multifokalite çok sayıda primer tümör odağı olması ya da tümörün tiroid dokusu içerisinde lokal metastazı olarak tanımlanabilir. Tiroid içindeki lenfatik invazyonun tümörün multifokalitesiyle beraberliği sıktır (154,155). Yapılan çalışmalarda multifokalite lenf nodu metastazı, lokal persistant hastalık, uzak metastaz, ve 30 yıllık ölüm oranları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (156-158). Literatürde olgularının % 18-87'sinde multifokal papiller tiroit karsinoma (MPTC) olduğu bildirilmiştir (159). Papageorgiou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada folliküler tümörlerde % 20, papiller tümörlerde % 22,2 ve miks papiller-folliküler neoplazmlarda % 75 oranında multifokal odak buldular (160). Bu çalışmanın sonucu gösterdi ki multifokalite, sadece papiller tiroid tümörlerine özgü değil, genel olarak tiroit karsinomlarının bir özelliği olarak düşünülmelidir. Ancak bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda ise tiroid kanseri tanısı alan hastalar arasında ikili karşılaştırmalarda yalnızca PTK-fv'da FTK'ye göre multifokalite anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,015$). Ayrıca PTK'lerin toplamında (PTK-kl ve PTK-fv) da FTK'ne göre multifokalite istatistiksel olarak anlamlı yüksektir saptanmıştır ($p=0.018$).

Kapsül içinde veya kapsülün hemen dışında yer alan endotel ile döşeli venöz bir vasküler bir yapının lümeninde epitelyal hücrelerin saptanması ise vasküler invazyon olarak adlandırılır. Vasküler invazyon tiroid folliküler kanserinde kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Vasküler invazyon tanısı dikkatli yapıldığında özellikle iyi diferansiye tiroid karsinomalarında hastalardaki uzak metastazla ilgili oldukça güvenilir bir öngörü sağlamaktadır (161). Volkert ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada vasküler invazyon varlığının iyi diferansiye PTK için sonuçlarının tahmininde kullanılabilecek iyi bir belirteç olmadığını göstermişlerdir (162). Ekstratiroidal invazyon diferansiye tiroid karsinomunda prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Ekstratiroidal invazyona papiller kanserlerde %5-10 ve folliküler kanserlerde ise %3-5 sıklıkla rastlanır. Ekstratiroidal tümör invazyonunun olduğu bu olgularda lokal nüks, uzak metastaz, tümöre bağlı mortalite riski çok daha yüksektir (163). Furlan ve arkadaşları tiroid kanserlerinde kapsül invazyonu ile ilgili yapmış oldukları çalışmada; tümör kapsüler invazyonunun varlığının, PTK veya FTK'nin biyolojik davranışını veya hastanın hayatta kalmasını olumsuz bir şekilde etkilemediğini tespit ettiler. Dahası, tümör kapsüler invazyon varlığı PTK veya FTK'li hastaların uzun vadeli prognozu için anlamlı bir gösterge olmayabileceğini iddia

etmişlerdir (164). Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda tiroid kanseri tanısı alan hastalar arasında kanser türlerine göre vasküler invazyon durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu fark FTK'den kaynaklanmaktadır ($p < 0,001$). Ekstratiroidal invazyon açısından ise PTK-kl'de PTK-fv'ye göre anlamlı artış vardır ($p = 0,008$). Tiroid kapsül invazyonu ile kanser türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,371$).

Lenf nodu metastazının DTK'de sağ kalımı azalttığını (65) ya da tam tersine sağ kalıma etkisinin olmayıp sadece rekürrensi artırdığını gösteren çalışmalar vardır (66). PTK'de servikal lenf nodu metastazı çok sık görülmekle birlikte tanı anında lenf nodu palpable dahi olsa mortalite üzerine etkisi olmadığı ancak lokal rekürrensi artırdığı kabul edilmektedir (20). FTK'de uzak metastaz sık görülür, PTK'de nadirdir ancak her ikisinde de uzak metastaz mortalite ile ilişkili bulunmuştur (1,19) MTK'de ise lenf nodu metastazı ve uzak metastaz prognoz ve sağ kalım ile direkt ilişkili bulunmuştur (79,80). Bizim çalışmamızda tiroid kanseri tanısı alan hastalar arasında MTK'de FTK ve PTK-fv'ye göre lenf nodu metastazı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p_2 = 0,003$ $p_6 = 0,014$). Tiroid kanseri alt gruplarında uzak metastaz durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 1,000$).

Yapmış olduğumuz çalışmada FTK'li hastaların en fazla T3N0M0 (%40) ve T2N0M0 (%35) evrelerinde, MTK'li hastaların en fazla T1N0M0 (%40) evresinde, PTK'li hastaların en fazla T1N0M0 (%45) ve T3N0M0 (%30) evrelerinde ve PTK-folliküler varyant hastaların en fazla T1N0M0 (%40) ve T2N0M0 (%40) evrelerinde olduğu saptanmıştır. Farklı tiroid kanseri tipleri arasında TNM sınıflandırmaları açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

GLP-1 reseptör agonistlerinin pankreas β hücre kütlelerini artırma ve hipoglisemi riskini artırmadan şeker hastalığını tedavi etme gibi cazip etkileri görülse de, fare ve sıçan deneylerinde GLP1 agonistleri MTK insidansında artış meydana getirmiştir. Ancak fare ve sıçan tiroid bezinden farklı olarak, insan tiroid bezinin çok daha az C hücresi vardır ve şimdiye kadar MTK vakası bildirilmemiştir (87,165). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda sıçan ve insan tiroid dokusunda western-blot, IHC gibi yöntemler ile GLP-1R bakılmış. Sıçan dokusunda GLP1R ve kalsitonin pozitif saptanırken insan C hücrelerinde az pozitif, normal tiroid dokusunda ise çok nadir pozitif ya da negatif saptanmış. Fare ve sıçanlara GLP1R agonisti verildiğinde GLP1R ekspresyon artışı,

kalsitonin artışı, c hücre hiperplazisi ve tümör oluşumu gözlenmiş ve bu etkinin doz bağımlı olduğu görülmüş. İnsan dokusuna en çok benzeyen maymunlarda ise GLP-1R agonisti verildikten sonra bu durumlar gözlenmemiş. İnsanlarda da GLP1R agonisti verilerek serum kalsiyum seviyelerine bakılmış ancak artış saptanmamış. GLP1R knock out sıçanlara GLP1R agonisti verildiğinde ise c hücre hiperplazisi ve kalsitonin artışı görülmemiş. GLP1R agonistlerinin fare ve sıçanlarda yaptığı etki GLP1R bağımlı ve doz bağımlı bir etki olduğu gözlemlenmiş. Ayrıca insan MTK sında sıklıkla gözlenen RET protoonkogen etki fare ve sıçanlarda görülmemiş. Sıçanlarda görülen GLP1R bağımlı etkinin mTOR aktivasyonu üzerinden olduğu görülmüş. Bu da fare ve sıçanlarda c hücrelerin GLP1 agonist yanıtına insan tiroid dokusundan farklı yanıt verebileceğini düşündürmüştür (165-168). Gier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada C-hücre hiperplazisinde ve MTK'lerin 1 tanesi hariç hepsinde GLP-1R ekspresyonu saptanmış. Ayrıca 17 PTK'den 3 tanesinde ve normal tiroid dokusunda da 25 vakadan 5 tanesinde GLP-1R ekspresyonu saptanmış. GLP-1 in özellikle MTK nın patogenezinde rol alıyor olabileceği düşünülmüş (87). Ancak Waser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise normal tiroid dokusunda, c hücre hiperplazisinde ve PTK'de GLP-1R ekspresyonu hiç saptanmamış, MTK'de ise 10 sporadik MTK vakasından sadece 2 tanesinde GLP-1R ekspresyonu pozitif saptanmış ve 10 ailesel MTK vakasından ise hiçbirinde GLP-1R ekspresyonu pozitif saptanmamış (169) Bizim çalışmamızda da GLP-1R boyanması FTK, MTK ve PTK'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamız Waser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamızda GLP1-R ekspresyonu kontrol grubunda 40 vakadan 7'sinde pozitifken tüm tiroid kanser vakalarında ise toplam 80 vakadan yalnızca 4 tanesinde GLP1-R ekspresyonu pozitif saptanmıştır. FTK ve kontrol grubunda diğer kanserlerin toplamına göre (PTK-kl, PTK-fv ve MTK toplamı) GLP-1R ekspresyon pozitifliği anlamlı yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda pozitif bulunan 6 vaka nodüler guatr 1 vaka ise hashimoto tiroiditidir. Kanserli vakalardan pozitif saptananlar 3 FTK ve 1 MTK vakasıdır. Ancak tiroid kanserlerinde 9 vakada çevre normal tiroid dokusunda %5 boyanma olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kontrol grubunda özellikle nodüler guatrda GLP-1R ekspresyon pozitifliği saptanması, kanser grupları arasında FTK'de diğer toplam kanser vakalarına oranla anlamlı yüksek saptanması ve kanserli vakalarda çevre normal dokuda GLP-1R ekspresyon pozitifliği

olması GLP1 in tümör oluşumunda özellikle FTK'de erken safhasında rol alabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan MTK da sadece 1 vakada pozitif boyanması ve özellikle MTK'de kanserli vakalarda çevre normal dokuda pozitiflik saptanması nedeni ile GLP-1 analoglarının kanser gelişiminde rol oynamayabileceği hatta GLP-1'in önleyici bir etkisinin olabileceğini de düşündürmektedir. GLP-1 in tiroid kanseri ile ilişkisini değerlendirmek için prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk kez serum IGF-1 konsatrasyonu ile DTK riski arasında ilişki bulunmuştur (170). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da IGF-1 ve IGF-1R ekspresyonu foliküler adenom, nodüler guatr ve PTK'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (171). Baştürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hem iyi huylu tiroid nodülleri hem de tiroid kanserinde aynı vakaların çevre tiroid dokusuna göre IGF-1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ve IGF-1 in nodül ve tiroid kanser gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (96). Ancak yapılan birçok çalışmada IGF-1 ile tiroid kanseri arasında ilişki net değildir. Curto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH eksikliği olan hastalarda tiroid volümü normal popülasyona göre düşük bulunmuş ve GH replasmanı ile tiroid volümünde artış, yeni nodül gelişimi ve eski nodüllerde boyut artışı saptanmış. Ancak bu etki sadece ötiroidlerde görülmüş ve IGF-1 düzeyi ilişkili saptanmış. IGF-1 in TSH varlığında tiroid volümünde artış, yeni nodül gelişimi ve eski tiroid volümünde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Ancak GH verilen hastalarda uzun dönem takiplerde malignite gözlemlenmemiş (172) Manavela ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegalili hastalarda tiroid nodülü ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte akromegalide tiroid otoimmünite prevalansı yüksek saptanmış (173) Kim ve arkadaşlarının yaptığı Kore merkezli çalışmada ise akromegali hastalarının %25'inde tiroid kanseri saptanmış ancak bu tiroid kanserli vakaların %53'ünün mikrokarsinom olduğu görülmüş. Çalışmada tüm akromegali hastalarına tiroid kanseri tarama amaçlı USG yapılmış ve nodül boyutuna bakmaksızın tüm nodüllerden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış. Sonuçlar otopsi serileri ile benzerdir. Sonuç olarak tiroid kanseri sıklığının over diaгноз olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (174). Bizim çalışmamızda ise daha önce yapılan çalışmaların aksine IGF-1R ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı

saptanmamıştır. Kontrol grubunda 40 vakadan yalnızca 3 nodüler guatr vakasında ve tüm tiroid kanserli vakalarda 80 vakadan yalnızca 3 tanesinde IGF-1R ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Bu 3 pozitif vakanın 1 tanesi FTK ve 2 tanesi MTK'dir. PTK'lerde IGF-1R pozitifliği hiç saptanmamıştır. Bizim çalışmamız IGF-1R ekspresyonu negatif olan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. IGF-1'in tiroid kanseri ile ilişkisini değerlendirmek için prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hedeyati ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada leptin düzeyleri ile PTK arasındaki kabul edilebilir ilişki olduğunu gösterdiler. Bu nedenle diğer spesifik tümör belirteçlerindeki yanında tiroid kanserinin teşhisinde veya doğrulamasında yardımcı olabilecek bir peptid olarak kabul edilebileceğini iddia ettiler (175). Akıncı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise çalışmada leptin seviyeleri PTK'de yükselmiş bulunmuş ve total tiroidektomi sonrasında leptin seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir. Bu nedenlerle leptin molekülünün tiroid papiller karsinogenezi ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (176) Yine benzer şekilde Rhem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da iyi DTK'de serum leptin seviyeleri yüksek bulunmuş ve total tiroidektomi sonrası serum leptin seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (13). Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PTK'de hem leptin hem de leptin resöptörünün ekspresyonunun artmış olduğu ve bu ekspresyon artışının tümör boyutuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leptinin PTK'de patogenezi ve progresyonunda etken olabileceği düşünülmüştür (100). Abooshahab ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada serum adiponektin ve leptin düzeylerindeki değişikliklerin tanıda önemli bir rol oynamadığını ve MTK için iyi bir biyolojik belirteç olmadığını tespit etmişlerdir (177). Bizim çalışmamızda farklı tiroid kanseri tipleri arasında Leptin skorlaması açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,041$). FTK'li vakalar Leptin skorlamasının en yüksek olduğu grup olmuştur. Hastaların tanı gruplarının leptin skorlaması açısından ikili karşılaştırmalarında; FTK'li vakalar ile; kontrol grubu, MTK grubu ve PTK-foliküler varyantlı vakalar arasında Leptin skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,037$; $p=0,014$; $p=0,014$). Ayrıca vasküler invazyon olanlarda leptin skorunda anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. ($p:0,002$) Yan-Lan Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine bizim çalışmamızda leptin-R ekspresyonu FTK'de anlamlı yüksek bulunmuştur ve vasküler invazyonla ilişkili olması FTK koruyucu etki değil kötü

prognostik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Leptin'in FTK için belirteç olarak kullanılabilmesi durumunda leptin foliküler adenom ve foliküler karsinom ayırımında önemli rol alabilir bu nedenle prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamız Leptin, IGF-1 ve GLP-1 reseptör ekspresyon pozitifliğinin VKİ, DM varlığı ve laboratuvar değerleri ile ikili karşılaştırma yapıldığı ilk çalışmadır. Karşılaştırmalarda herhangi bir parametre ile pozitif ilişki saptanmamıştır ancak vaka sayımızın azlığı, hastaların bazı bilgilerine dosyalardan ulaşılamamış olması gibi durumlar istatistiksel değerlendirmeyi olumsuz etkilemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda; tiroid kanseri vakaları ile kontrol grubu arasında; ailesinde tiroid hastalığı bulunma hikâyesi, ailesinde kanser öyküsü bulunma hikayesi, T4 kullanım prevalansı, anti-TPO düzeyleri, kalsitonin düzeyleri, tiroglobulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunda T4 kullanımı ve anti TPO düzeyi yüksek bulunması kontrol grubunun hashimoto tiroiditi ve nodüler guatrı olan tiroid hastalarından oluşmasına bağlanmıştır. Diğer pozitif ilişkiler literatür bilgilerini destekler niteliktedir. Daha önce yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tiroid kanseri ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın retrospektif olması, tüm vakaların boy ve kilo değerlerine ulaşılamaması ve kontrol grubunun tiroid hastalarından oluşması kısıtlayıcı faktörlerdir. Prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde tiroid kanserinde GLP-1R ekspresyon varlığını pozitif bulan ve negatif bulan çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda da GLP-1R boyanması FTK, MTK ve PTK'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak kontrol grubunda özellikle nodüler guatrda GLP-1R pozitifliği olması ve kanserli vakalarda çevre normal dokuda GLP1-R ekspresyon pozitifliği olması GLP1 in tümör oluşumunda rol oynayabileceğini ve reseptör ekspresyon kaybının önemini akıla getirmektedir. Yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. IGF-1 ile tiroid kanseri arasında ilişki net değildir. Bizim çalışmamız IGF-1R ekspresyonu negatif olan ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu alanda da prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda Leptin-R ekspresyonu FTK'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca leptin ekspresyon yüksekliğinin vasküler invazyonla ilişkili olduğu görülmüştür. Leptinin özellikle FTK oluşumu ve kötü prognozuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

TİROİD KANSERİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ VE GLP-1, IGF-1 VE LEPTİN'İN ROLÜ

Amaç: Amacımız opere olmuş tiroid kanserli ve tiroid kanseri olmayan hastaların parafin kesitlerinde immunohistokimyasal boyama yöntemiyle GLP-1, IGF-1 ve leptin reseptör ekspresyonu bakarak tiroid kanserinin GLP-1, IGF-1 ve leptin ile ilişkisini karşılaştırmalı olarak göstermektir. Ayrıca tiroid kanserinin obezite ve diyabet ile ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal Metod: Bu çalışma 01/04/2016- 01/04/2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ile Patoloji Ana Bilim Dalı'nda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 120 hasta dahil edilmiştir. Vaka grupları 20 medüller tiroid kanseri (MTK) , 20 folliküler tiroid kanseri (FTK) , 20 klasik papiller tiroid kanseri (PTK-kl) ve 20 foliküler varyant papiller tiroid kanseri (PTK-fv) nden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise hashimoto tiroiditi (HT) ya da nodüler guatr (NG) olan 40 hastadan oluşturulmuştur. Hastaların dosya bilgilerinden sosyodemografik özellikleri , hastalık ve ilaç kullanım durumları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ve laboratuvar değerlerine ulaşılmıştır. Patoloji anabilim dalında bulunan tiroid bezi parafin blokları kullanılarak immunohistokimyasal boyama yöntemi ile IGF-1 reseptör (IGF-1R), GLP-1 reseptör (GLP-1R) ve leptin reseptör (leptin-R) ekspresyonuna bakılmıştır. IGF-1R ve GLP-1R ekspresyonu için değerlendirme sadece boyanma var ya da yok olarak yapılmıştır. Leptin-R ekspresyonu için ise skorlama sistemi kullanılmıştır.

Bulgular: Katılımcı grupları arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları benzerdir ($p=0,069$, $p:0,412$). Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından kontrol grubu ile kanser grupları arasında ikili karşılaştırmalarda herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Kontrollerin %17,5'inde (7), FTK'lerin %15,0'inde (3), MTK'lerin ise %5,0'inde (1) GLP-1R ekspresyonu pozitif olarak bulunmuşken, PTK-kl ve PTK-fv ların hiçbirinde GLP-1R ekspresyonu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,064$) Ayrıca 9 kanserli vakada (5 MTK, 4 PTK-kl) çevre normal dokuda %5 GLP-1R ekspresyonu saptanmıştır. Kontrollerin %7,5'inde (3), FTK'lerin %5,0'inde (1), MTK ların ise %10,0'unda (2) IGF-1R ekspresyonu pozitif olarak bulunmuşken, , PTK-kl ve PTK-fv ların hiçbirinde IGF-1R ekspresyonu saptanmamıştır. Gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,618$). Leptin skorlaması ortalaması kontrol grubunda $1,75 \pm 1,81$ (ortanca:2), FTK'lerde $3,0 \pm 2,62$ (ortanca 4), MTK'lerde $1,15 \pm 1,87$ (ortanca 0), PTK-kl'larda $1,80 \pm 2,12$ (ortanca 0), PTK-fv'larda ise $1,05 \pm 1,79$ (ortanca 0) olarak bulunmuştur. Leptin skorlaması açısından grupların ikili karşılaştırmalarında; FTK'lerde; kontrol grubu, MTK ve PTK-fv'lara göre Leptin skorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,037$; $p=0,014$; $p=0,014$). Vasküler invazyon varlığında leptin skoru istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0,002$)

Sonuç: Daha önce yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tiroid kanseri ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. GLP-1R boyanması FTK, MTK ve PTK'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak kontrol grubunda GLP-1R pozitifliği olması ve kanserli vakalarda çevre normal dokuda GLP-1R ekspresyon pozitifliği olması GLP-1'in tümör oluşumunda rol oynayıp tümör gelişiminden sonra reseptör ekspresyon kaybının olabileceğini akla getirmektedir. Daha önce yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamız IGF-1R ekspresyonu negatif saptanan ilk çalışmadır. Ayrıca yapılan birçok çalışmada IGF-1 ile tiroid kanseri arasında ilişki net değildir. Çalışmamızda Leptin-R ekspresyonu FTK'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca leptin ekspresyon yüksekliğinin vasküler invazyonla ilişkili olduğu görülmüştür. Leptin özellikle FTK oluşumu ve kötü prognozuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın retrospektif olması, vakaların bazı dosya bilgilerine ulaşılamaması ve kontrol grubunun tiroid hastalarından oluşması kısıtlayıcı faktörlerdir. Prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Kanseri, Obezite, Leptin, IGF-1, GLP-1

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN THYROID CANCER AND OBESITY AND THE ROLE OF GLP-1, IGF-1 AND LEPTIN

Aim: The aim of this study was to assess the expressions of GLP-1, IGF-1 and leptin in the paraffin sections of operated thyroid cancer and non-thyroid cancer patients, and show the relationship of GLP-1, IGF-1 and leptin receptor expressions with thyroid cancer, comparatively. Assessment of the association of thyroid cancer with obesity and diabetes was also aimed.

Materials and Methods: This study was carried out retrospectively in Departments of Endocrinology and Metabolism and Pathology of Ankara University Faculty of Medicine between 01/04/2016 - 01/04/2017. A total of 120 patients were included in the study. The case groups consisted of 20 medullary thyroid cancer (MTC), 20 follicular thyroid cancer (FTC), 20 classical papillary thyroid cancer (PTC-kl) and 20 follicular variant papillary thyroid cancer (PTC-fv). The control group consisted of 40 patients with Hashimoto thyroiditis (HT) or nodular goitre (NG). Socio-demographic characteristics, disease and drug use status, resume and family history characteristics and laboratory values were obtained from the patient's file information. The IGF-1 receptor (IGF-1R), GLP-1 receptor (GLP-1R), and leptin receptor (leptin-R) expressions were examined by immunohistochemical staining using thyroid gland paraffin blocks in Pathology Department. Evaluation of IGF-1R and GLP-1R expressions was only made as staining present or absent. A scoring system was used for leptin-R expression.

Results: Gender and age averages were similar between the participant groups ($p = 0.069$, $p = 0.412$). There was no significant difference in body mass index (BMI) between the control group and the cancer groups in the pairwise comparisons. GLP-1R expression was positive in 17.5% of the controls (7), 15.0% of the FTCs (3), and 5.0% of the MTCs (1), whereas no GLP-1R expression was detected in any of PTC-kl and PTC-fv. The difference between the groups was not statistically significant ($p = 0.064$). In addition, in 9 cancer cases (5 MTC, 4 PTC-KL), 5% GLP-1R expression was detected in normal tissues. While IGF-1R expression was positive in 7.5% of the controls (3), 5.0% of the FTCs (1) and 10.0% of the MTCs (2); IGF-1R expression was not detected in any one of the PTC-kl and PTC-fv. This difference between the groups was not statistically significant ($p = 0.618$). The mean leptin score was 1.75 ± 1.81 (median: 2) in the control group, 3.0 ± 2.62 (median 4) in FTC, 1.15 ± 1.87 (median 0) in MTC, 1.80 ± 2.12 (median 0) in PTC-kl, and 1.05 ± 1.79 (median 0) in PTC-fv. In pairwise comparisons of groups in terms of leptin scoring, Leptin scores were statistically significantly higher in FTC group than in the control, MTC and PTC-fv groups ($p = 0.037$, $p = 0.014$, and $p = 0.014$, respectively). Leptin score was significantly higher in the presence of vascular invasion ($p = 0.002$).

Conclusion: Contrary to previous studies, there was no significant relationship between thyroid cancer and obesity in our study. GLP-1R staining was not statistically significant in the FTC, MTC, and PTC groups compared to the control group. However, the presence of GLP-1R positivity in the control group and the detection of GLP-1R expression in surrounding normal tissues in the presence of cancer suggests that GLP-1 may play a role in tumorigenesis and loss of receptor expression after tumor development. Contrary to previous studies, our study is the first study to detect negative expression of IGF-1R. In addition, the relationship between IGF-1 and thyroid cancer is not clear in many studies. In our study, Leptin-R expression was found to be significantly higher in the FTC than in the control group. It was also found that high levels of leptin expression were associated with vascular invasion. It is thought that leptin may be associated with FTC formation and poor prognosis. The retrospective nature of our study, inability to access to some cases' files, and the fact that the control group consists of only thyroid patients are limiting factors. New prospective studies are needed.

Key Words: Thyroid cancer, Obesity, Leptin, IGF-1, GLP-1

KAYNAKLAR

1. Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2015.
2. Wartofsky L, Van Nostrand D. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management: Springer Science & Business Media; 2007.
3. Manandhar B, Ahn J-M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs: recent advances, new possibilities, and therapeutic implications. *J Med Chem.* 2015;58(3):1020-37.
4. Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology.* 2011;94(4):291-301.
5. Jung MJ, Kwon SK. Expression of glucagon-like Peptide-1 receptor in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic significance. *Endocrinology and Metabolism.* 2014;29(4):536-44.
6. Lewiński A, Marcinkowska M, Brzeziańska E, Jeziorowska A, Włoch J, Brzeziński J. Expression of Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) Gene and of Genes for IGF-Binding Proteins 1, 2, 3, 4 (IGFBP-1—IGFBP-4) in Non-neoplastic Human Thyroid Cells and in Certain Human Thyroid Cancers. Effect of Exogenous IGF-I on This Expression. *Endocrine research.* 2004;30(1):47-59.
7. Liu Y-J, Qiang W, Shi J, Lv S-Q, Ji M-J, Shi B-Y. Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules. *Endocrine.* 2013;44(1):158-64.
8. Curtò L, Giovinnazzo S, Alibrandi A, Campennì A, Trimarchi F, Cannavò S, ve ark. Effects of GH replacement therapy on thyroid volume and nodule development in GH deficient adults: a retrospective cohort study. *European Journal of Endocrinology.* 2015;172(5):543-52.
9. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M ve ark. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clinical endocrinology.* 2005;63(2):161-7.

10. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*. 2004;50(9):1511-25.
11. Dutta D, Ghosh S, Pandit K, Mukhopadhyay P, Chowdhury S. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(9):596.
12. Fan YL, Li XQ. Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: distinctive prognostic significance in different subtypes. *Clinical endocrinology*. 2015;83(2):261-7.
13. Rehem RA, Elwafa WA, Elwafa RA, Abdel-Aziz TE. Study of serum leptin in well-differentiated thyroid carcinoma: correlation with patient and tumor characteristics. *World journal of surgery*. 2014;38(10):2621-7.
14. Gürsoy A, MF E. A dan Z ye klinik TİROİDOLOJİ. 2015.
15. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208. Epub 2014 Jan 7.
16. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *The American Journal of Surgery*, 2010, 200.4: 454-461.
17. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6. Epub 2016 May 27.
18. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. (2017). Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1338-1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.
19. 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.
20. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current medical diagnosis & treatment 2016: McGraw-Hill Medical New York; 2016.

21. Jiwang L, Zhendong L, Shuchun L, Bo H, Yanguo L. Clinicopathologic characteristics of familial versus sporadic papillary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2015;35(4):234.
22. Nixon I, Suárez C, Simo R, Sanabria A, Angelos P, Rinaldo A, ve ark. The impact of family history on non-medullary thyroid cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016;42(10):1455-63.
23. Ozerov S, Zakharov I, Talypov S, Konovalov D, Kislyakov A, Kachanov D, ve ark. Turcot Syndrome. A Rare Case and Literature Review. *OF NEUROSURGERY*. 2013:46.
24. Gammon A, Jasperson 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.
25. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
26. Lin D-z, Qu N, Shi R-l, Lu Z-w, Ji Q-h, Wu W-l. Risk prediction and clinical model building for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:5307.
27. Jayakumar A. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. *The Yale journal of biology and medicine*. 2012;85(4):559.
28. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LD. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
29. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):955-69.
30. Ushenkova L, Koterov A, Biryukov A. [RET/PTC Gene Rearrangements in the Sporadic and Radiogenic Thyroid Tumors: Molecular Genetics, Radiobiology and Molecular Epidemiology]. *Radiatsionnaia biologiiia, radioecologiia/Rossiiskaia akademiia nauk*. 2014;55(3):229-49.
31. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(10):889-96.

32. Moghaddam PA, Virk R, Sakhdari A, Prasad ML, Cosar EF, Khan A. Five Top Stories in Thyroid Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(2):158-70.
33. Jin S, Borkhuu O, Bao W, Yang Y-T. Signaling Pathways in Thyroid Cancer and Their Therapeutic Implications. *Journal of clinical medicine research*. 2016;8(4):284.
34. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, ve ark. Expression of PAX8-PPAR γ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(8):3947-52.
35. Sahin M, Allard BL, Yates M, Powell JG, Wang X-L, Hay ID, ve ark. PPAR γ Staining as a Surrogate for PAX8/PPAR γ Fusion Oncogene Expression in Follicular Neoplasms: Clinicopathological Correlation and Histopathological Diagnostic Value. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):463-8.
36. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT, ve ark. Common variants on 9q22. 33 and 14q13. 3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nature genetics*. 2009;41(4):460-4.
37. Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N, Nishihara E, Hirokawa M, Kawaguchi T, ve ark. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. *Journal of medical genetics*. 2011;48(9):645-8.
38. Smyth P, Cloughley G, Clarke C, Smith D, Burbridge E. Iodine and differentiated thyroid cancer: pathogenetic and therapeutic implications. *Hormones*. 2009;8(192):8.
39. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *International surgery*. 1984;70(3):205-9.
40. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*. 2013;23(2):142-50.

41. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano S. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2002;41(4):357-62.
42. Sahin M, Guvener ND, Ozer F, Sengul A, Ertugrul D, Tutuncu NB. Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest*. 2005 Oct;28(9):815-8.
43. Zheng J, Li C, Lu W, Wang C, Ai Z. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget*. 2016.
44. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *American journal of epidemiology*. 2000;151(8):765-72.
45. Yao R, Chiu CG, Strugnelli SS, Gill S, Wiseman SM. Gender differences in thyroid cancer: a critical review. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2011;6(2):215-43.
46. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, ve ark. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*. 2004;14(6):453-8.
47. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *The Laryngoscope*. 2004;114(3):393-402.
48. Tanaka K, Sonoo H, Hirono M, Ohkubo S, Nomura T, Ikeda M ve ark. Retrospective analysis of predictive factors for recurrence after curatively resected papillary thyroid carcinoma. *Surg Today*. 2005;35(9):714-9.
49. Zhang W, Jiao D, Liu B, Sun S. Analysis of Risk Factors Contributing to Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients Who Underwent Total Thyroidectomy. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 16;22:1274-9.
50. Girardi, F. M. (2017). Thyroid Carcinoma Pattern Presentation According to Age. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 21(01), 38-41.
51. Hsu Y-C, Liu C-L, Yang P-S, Tsai C-H, Lee J-J, Cheng S-P. Interaction of Age at Diagnosis with Transcriptional Profiling in Papillary Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery*. 2016:1-8.

52. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Wilson YL, Schantz SP, Geliebter J, ve ark. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*. 2010;20(1):33-41.
53. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, ve ark. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(1):145-51.
54. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain K, Bigos S, ve ark. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(6):E878-E87.
55. Tavarelli M, Russo M, Terranova R, Scollo C, Spadaro A, Sapuppo G, ve ark. Familial non-medullary thyroid cancer represents an independent risk factor for increased cancer aggressiveness: a retrospective analysis of 74 families. *Frontiers in endocrinology*. 2015;6.
56. Oyer SL, Fritsch VA, Lentsch EJ. Comparison of survival rates between papillary and follicular thyroid carcinomas among 36,725 patients. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2014;123(2):94-100.
57. Sywak M, Pasieka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *Journal of surgical oncology*. 2004;86(1):44-54.
58. Thomas G, Bunnell H, Cook H, Williams E, Nerovnya A, Cherstvoy E ve ark. High Prevalence of RET/PTC Rearrangements in Ukrainian and Belarussian Post-Chernobyl Thyroid Papillary Carcinomas: A Strong Correlation between RET/PTC3 and the Solid-Follicular Variant 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(11):4232-8.
59. Furlan JC, Rosen IB. Prognostic relevance of previous exposure to ionizing radiation in well-differentiated thyroid cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2004;389(3):198-203.
60. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, ve ark. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocrine journal*. 2012;59(2):119-25.
61. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(6):659-73.

62. Riemann B, Krämer J, Schmid K, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, ve ark. Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin*. 2010;49(3):79-84.
63. Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology*. 2004;44(1):35-9.
64. Brennan Md, Bergstralh Ej, Van Heerden Ja, McConahey Wm, Editors. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic Proceedings*; 1991: Elsevier.
65. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies E-D, Diessl S, Buck AK, ve ark. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;98(1):172-80.
66. Vrachimis A, Wenning C, Gerß J, Dralle H, Vaez Tabassi M, Schober O, ve ark. Not all DTC patients with N positive disease deserve the attribution “high risk”. Contribution of the MSDS trial. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(1):9-14.
67. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, ve ark. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
68. Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, ve ark. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid*. 1999;9(12):1227-35.
69. Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF V600E and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1):241.

70. Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: Genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol.* 2016.
71. Godballe C, Asschenfeldt P, Jørgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen TP, ve ark. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas. *The Laryngoscope.* 1998;108(2):243-9.
72. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(11):E1852-E60.
73. Erol V, Makay O, Icoz G, Kose T, Yazarbas U, Kumanlioglu K ve ark. Prognostic factors of survival and recurrence pattern in differentiated thyroid cancer: a retrospective study from Western Turkey. *Endocrine regulations.* 2014;48(4):173-81.
74. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, ve ark. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.
75. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, ve ark. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565-612.
76. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *The oncologist.* 2013;18(10):1093-100.
77. Chernock RD, Hagemann IS. Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas. *American journal of clinical pathology.* 2015;143(6):768-77.
78. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. 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 & Metabologia.* 2014;58(7):667-700.

79. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88(5):1139-48.
80. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, ve ark. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73.
81. Kwon H, Kim WG, Jeon MJ, Song DE, Lee Y-M, Sung T-Y, ve ark. Dynamic risk stratification for medullary thyroid cancer according to the response to initial therapy. *Endocrine*. 2016;1-8.
82. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: Moving beyond static anatomic staging. *Oral oncology*. 2013;49(7):695-701.
83. Pazaitou-Panayiotou K, Chrisoulidou A, Mandanas S, Tziomalos K, Doumala E, Patakiouta F. Predictive factors that influence the course of medullary thyroid carcinoma. *International journal of clinical oncology*. 2014;19(3):445-51.
84. Manandhar B, Ahn J M. (2015). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs: recent advances, new possibilities, and therapeutic implications. *J. Med. Chem*, 58(3), 1020-1037.
85. Tornehave D, Kristensen P, Rømer J, Knudsen LB, Heller RS. (2008). Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 56(9), 841-851.
86. Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. (2011). Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology*, 94(4), 291-301.
87. Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):121-31.
88. Jung MJ, Kwon SK. (2014). Expression of glucagon-like Peptide-1 receptor in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic significance. *Endocrinology and Metabolism*, 29(4), 536-544.
89. Lewiński A, Marcinkowska M, Brzezińska E, Jeziorowska A, Włoch J, Brzeziński J. (2004). Expression of Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) Gene

and of Genes for IGF-Binding Proteins 1, 2, 3, 4 (IGFBP-1—IGFBP-4) in Non-neoplastic Human Thyroid Cells and in Certain Human Thyroid Cancers. Effect of Exogenous IGF-I on This Expression. *Endocrine research*, 30(1), 47-59.

90. Ciampolillo A, Tullio CD, Giorgino F. (2005). The IGF-I/IGF-I receptor pathway: implications in the pathophysiology of thyroid cancer. *Current medicinal chemistry*, 12(24), 2881-2891.
91. Tirosh A, Shimon I. (2016). Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):70-75. doi: 10.1007/s11102-016-0744-z.
92. VAN DER LAAN BF, Freeman JL, Asa SL. (1995). Expression of growth factors and growth factor receptors in normal and tumorous human thyroid tissues. *Thyroid*, 5(1), 67-73.
93. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, Gianì F, Pandini G, Vella V ve ark. (2010). Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), 766-774.
94. Curtò L, Giovinazzo S, Alibrandi A, Campennì A, Trimarchi F, Cannavò S ve ark. (2015). Effects of GH replacement therapy on thyroid volume and nodule development in GH deficient adults: a retrospective cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 172(5), 543-552.
95. Liu YJ, Qiang W, Shi J, Lv SQ, Ji MJ, Shi BY. (2013). Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules. *Endocrine*, 44(1), 158-164.
96. Baştürk E, Kement M, Yavuzer D, Vural S, Gezen C, Gözü H ve ark (2012). The Role of Insulin-Like Growth Factor 1 in the Development of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Balkan medical journal*, 29(2), 133.
97. Friedman JM. (2010). A tale of two hormones. *Nature medicine*, 16(10), 1100-1106.
98. Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, Khan OS, Bavi PP, Al-Kuraya KS. (2011). Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 4(7), 637-643.

99. Dutta D, Ghosh S, Pandit K, Mukhopadhyay P, Chowdhury S. (2012). Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(9), 596.
100. Zhang GA, Hou S, Han S, Zhou J, Wang X, Cui W. Clinicopathological implications of leptin and leptin receptor expression in papillary thyroid cancer. *Oncol Lett.* 2013;5(3):797-800.
101. Fan YL, Li XQ. (2015). Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: distinctive prognostic significance in different subtypes. *Clinical endocrinology*, 83(2), 261-267.
102. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. (2010). Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annual review of medicine*, 61, 301-316.
103. Allott EH, Hursting SD. (2015). Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocrine-related cancer*, 22(6), R365-R386.
104. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. (2008). Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Archives of physiology and biochemistry*, 114(1), 71-83.
105. Yasar HY, Ertuğrul O, Ertuğrul B, Ertuğrul D, Sahin M Insulin resistance in nodular thyroid disease. *Endocr Res.* 2011;36(4):167-74. doi: 10.3109 / 07435800.2011.593011.
106. Sahin M, Uçan B, Giniş Z, Topaloğlu O, Güngüneş A, Bozkurt NÇ ve ark. Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. *Med Oncol.* 2013;30(2):589. doi: 10.1007/s12032-013-0589-5. Epub 2013 May 5.
107. Morgan SJ, Neumann S, Marcus-Samuels B, Gershengorn MC. (2016). Thyrotropin and insulin-like growth factor 1 receptor crosstalk upregulates sodium–iodide symporter expression in primary cultures of human thyrocytes. *Thyroid*, 26(12), 1794-1803.
108. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current opinion in pharmacology*, 29, 77-89.

109. Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. (2013). Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obesity Reviews*, 14(12), 1006-1022.
110. Pappa T, Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):190-9. doi: 10.1089/thy.2013.0232. Epub 2013 Sep 25.
111. Shin HY, Jee YH, Cho ER. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean Cancer Prevention Study-II. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jan;143(1):143-149. doi: 10.1007/s00432-016-2261-x. Epub 2016 Sep 23.
112. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y ve ark. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Mar;20(3):464-72. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1220. Epub 2011 Jan 25.
113. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):103-8.
114. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, ve ark. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*. 2006;295(9):1011-22.
115. Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, Friedman GD. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer*. 2001;93(5):745-50.
116. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, ve ark. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):464-72.
117. Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guillas G, Overvad K, ve ark. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E1004-14.
118. Damante G, Scaloni A, Tell G. Thyroid tumors: novel insights from proteomic studies. *Expert Rev Proteomics*. 2009;6(4):363-76.

119. Miccoli P, Torregrossa L, Shintu L, Magalhaes A, Chandran J, Tintaru A, ve ark. Metabolomics approach to thyroid nodules: a high-resolution magic-angle spinning nuclear magnetic resonance-based study. *Surgery*. 2012;152(6):1118-24.
120. Wojakowska A, Chekan M, Widlak P, Pietrowska M. Application of metabolomics in thyroid cancer research. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:258763.
121. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer-from mass screening to a personalized biosignature. *Cancers (Basel)*. 2010;2(2):885-912.
122. Guo L, Wang C, Chi C, Wang X, Liu S, Zhao W, ve ark. Exhaled breath volatile biomarker analysis for thyroid cancer. *Transl Res*. 2015;166(2):188-95.
123. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid*. 2004;14(12):1091-6.
124. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005;115(4):661-7.
125. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
126. Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, De Stefano M, ve ark. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):217-22.
127. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23-year retrospective study. *Endocr J*. 2004;51(2):219-25.
128. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, ve ark. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control*. 2003;14(8):773-85.
129. Yoo YG, Yu BJ, Choi EH. A Comparison Study: The Risk Factors in the Lifestyles of Thyroid Cancer Patients and Healthy Adults of South Korea. *Cancer Nurs*. 2016.

130. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Sipetic S, Paunovic I, Diklic A, Zoric G, ve ark. Risk factors for well-differentiated thyroid cancer in men. *Tumori*. 2013;99(4):458-62.
131. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:578285.
132. Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer mortality: a 12-year prospective follow-up of Taiwanese. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(6):595-601.
133. Klubo-Gwiedzinska J, Costello J, Jr., Patel A, Bauer A, Jensen K, Mete M, ve ark. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3269-79.
134. Han B, Cui H, Kang L, Zhang X, Jin Z, Lu L, ve ark. Metformin inhibits thyroid cancer cell growth, migration, and EMT through the mTOR pathway. *Tumour Biol*. 2015;36(8):6295-304.
135. Tseng CH. Metformin reduces thyroid cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(10):e109852.
136. 94. Becker C, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015;15:719.
137. Jang EK, Kim WG, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, Kim TY, ve ark. Metformin Is Associated with a Favorable Outcome in Diabetic Patients with Cervical Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):181-8.
138. Tseng CH. Rosiglitazone may reduce thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Ann Med*. 2013;45(8):539-44.
139. Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, Liao XH, Lundsmith E, Kimura S, ve ark. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(4):1615-20.
140. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, ve ark. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.

141. Moeller LC, Fuhrer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):R19-29.
142. Gul K, Ozdemir D, Dirikoc A, Oguz A, Tuzun D, Baser H, ve ark. Are endogenously lower serum thyroid hormones new predictors for thyroid malignancy in addition to higher serum thyrotropin? *Endocrine*. 2010;37(2):253-60.
143. Zafon C, Obiols G, Mesa J. Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(1):24-8.
144. Zimny M, Selkinski I, Blasius S, Rink T, Schroth HJ, Grunwald F. Risk of malignancy in follicular thyroid neoplasm: predictive value of thyrotropin. *Nuklearmedizin*. 2012;51(4):119-24.
145. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, ve ark. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocr J*. 2012;59(11):973-80.
146. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, ve ark. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017.
147. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, ve ark. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg*. 2010;200(1):41-6.
148. Almquist M, Johansen D, Bjorge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, ve ark. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control*. 2011;22(5):743-51.
149. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concini H, Diem G, ve ark. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. 2006;49(5):945-52.
150. Li H, Cui Y, Zhu Y, Yan H, Xu W. Association of high normal HbA1c and TSH levels with the risk of CHD: a 10-year cohort study and SVM analysis. *Sci Rep*. 2017;7:45406.

151. Li X, Meng Z, Tan J, Liu M, Jia Q, Zhang G, ve ark. Gender impact on the correlation between thyroid function and serum lipids in patients with differentiated thyroid cancer. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):2873-80.
152. Papadakis G, Kalaitzidou S, Triantafillou E, Drosou A, Kakava K, Dogkas N, ve ark. Biochemical Effects of Levothyroxine Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(12):6933-40.
153. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(12):1041-9.
154. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226-31.
155. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(8):809-17.
156. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(1):22-7.
157. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1986;85(1):77-80.
158. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, ve ark. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16(4):669-74; discussion 774-5.
159. Iacobone M, Jansson S, Barczynski M, Goretzki P. Multifocal papillary thyroid carcinoma--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(2):141-54.
160. Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Efremidou EI, Karanikas M, Minipoulos G, Manolas KJ. Multifocality of thyroid carcinomas: a "privilege" of papillary tumors or not? *G Chir*. 2010;31(1-2):20-3.

161. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol.* 2011;24(12):1545-52.
162. Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, ve ark. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(5):503-8.
163. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg.* 1994;219(6):587-93; discussion 93-5.
164. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas. *Am Surg.* 2007;73(5):484-91.
165. Boess F, Bertinetti-Lapatki C, Zoffmann S, George C, Pfister T, Roth A ve ark. Effect of GLP1R agonists taspoglutide and liraglutide on primary thyroid C-cells from rodent and man. *J Mol Endocrinol.* 2013 Apr 12;50(3):325-36. doi: 10.1530/JME-12-0186. Print 2013 Jun.
166. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ ve ark. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010 Apr;151(4):1473-86. doi: 10.1210/en.2009-1272. Epub 2010 Mar 4.
167. Rosol TJ. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice. *Toxicol Pathol.* 2013 Feb;41(2):303-9. doi: 10.1177/0192623312472402
168. Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, Pilling A, Sjögren I, Andersen S ve ark. GLP-1 receptor agonists and the thyroid: C-cell effects in mice are mediated via the GLP-1 receptor and not associated with RET activation. *Endocrinology.* 2012 Mar;153(3):1538-47. doi: 10.1210/en.2011-1864. Epub 2012 Jan 10.
169. Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. *Mod Pathol.* 2015 Mar;28(3):391-402. doi: 10.1038/modpathol.2014.113. Epub 2014 Sep 12
170. Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, Franceschi S, Rinaldi S, Tipper SJ ve ark. Insulin-like growth factor-i and risk of differentiated thyroid carcinoma in the

- European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun;23(6):976-85. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1210-T. Epub 2014 Mar 19.
171. Liu YJ, Qiang W, Shi J, Lv SQ, Ji MJ, Shi BY. Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules. *Endocrine.* 2013 Aug;44(1):158-64. doi: 10.1007/s12020-012-9864-z. Epub 2013 Jan 4.
 172. Curtò L, Giovinnazzo S, Alibrandi A, Campennì A, Trimarchi F, Cannavò S ve ark. Effects of GH replacement therapy on thyroid volume and nodule development in GH deficient adults: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2015 May;172(5):543-52. doi: 10.1530/EJE-14-0966. Epub 2015 Feb 2.
 173. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, Juri A, Miechi L, Fernandez Valoni V ve ark. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2015 Dec;18(6):912-5. doi: 10.1007/s11102-015-0670-5.
 174. Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ ve ark. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly. *PLoS One.* 2014 Oct 17;9(10):e110241. doi: 10.1371/journal.pone.0110241. eCollection 2014.
 175. Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: a correlated Peptide to papillary thyroid carcinoma? *J Thyroid Res.* 2011;2011:832163.
 176. Akinci M, Kosova F, Cetin B, Aslan S, Ari Z, Cetin A. Leptin levels in thyroid cancer. *Asian J Surg.* 2009;32(4):216-23.
 177. Abooshahab R, Yaghmaei P, Ghadaksaz HG, Hedayati M. Lack of Association between Serum Adiponectin/Leptin Levels and Medullary Thyroid Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):3861-4.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid kanserinin obezite ile ilişkisi ve GLP-1, IG-1 ve Leptin'in rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADI/SOY ADI	Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI ADI/SOY ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI ADI/SOY ADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Vaka Raporu/Serisi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

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

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid kanserinin obezite ile ilişkisi ve GLP-1, IG-1 ve Leptin'in rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05-171-16	Tarihi: 14 Mart 2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın çalışmasını gerektiren amaç, vakıf ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirilerek uygun bulunmuş olup araştırmanın çalışmasının başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İlaç Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.U. Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K	<i>M. Melli</i>
Prof. Dr. İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.U. Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K	<i>İrfan Soykan</i>
Prof. Dr. Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.U. Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K	<i>Serdar Öztürk</i>
Prof. Dr. Şehin DEMİRER	Genel Cerrahi	A.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Şehin Demirer</i>
Prof. Dr. Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Şule Şengül</i>
Prof. Dr. İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>İnci İlhan</i>
Prof. Dr. Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Serap Sivri</i>
Prof. Dr. Zeynep ŞENOCAK	Hukuk	A.U. Hukuk Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Zeynep Şenocak</i>
Prof. Dr. Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Banu Çakır</i>
Doç. Dr. Suha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.U. Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K	<i>Suha Yağcıoğlu</i>
Doç. Dr. Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Derya Öztuna</i>
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.U. Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K	<i>Selami Koçak Toprak</i>
Yrd. Doç. Dr. Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.U. Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Nüket Kutlay</i>
Uz. Dr. Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.U. Tıp Fak. Bşcs.	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☐ K	<i>Önder İlgili</i>
Mühibe SUTAY	İşletme	-	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	<i>Mühibe Sutay</i>

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.