



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ĐSTANBUL BEYOĞLU BŐLGESĐ KAMU HASTANELER BĐRLĐĐ
SAĞLIK BĐLĐMLERĐ ĐNĐVERSĐTESĐ
ŐĐŐLĐ HAMEĐĐYE ETFAL EĐĐTĐM VE ARAŞTIRMA HASTANESĐ
TIBBĐ BĐYOKĐMYA BŐLŐMŐ**

**YENĐ TANI ALMIŞ MEME KANSERLĐ HASTALARDA TĐRODĐ FONKSĐYON
BOZUKLUĞU VE D VİTAMĐNĐ EKSĐKLĐĐĐ SIKLIĐĐNĐN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZĐ

Durmuş AYAN

TEZ DANIŐMANI:

Eğitim Sorumlusu: Doğ. Dr. Erdiņ SERĐN

ĐSTANBUL – 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan asistanı olmaktan ve onun yanında yetişmekten onur duyduğum ve hayatımın sonuna kadar da bu onuru taşıyacağım, zor zamanlarımda evladı gibi sahiplenip bizlere bütün sevgisini veren ve çıktığım bu yolda her zaman bakış açısından izler taşıyacağım değerli hocam; Uzm. Dr. Nezaket EREN'e

İhtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran ve desteklerini esirgemeyen eğitim görevlilerimiz, Fatma TURGAY ve Fatma Şule ELBİRLİK'e ve uzmanlarımız, Zeynep Mine YALÇINKAYA KARA, Gökçe AKTAŞ OĞUZ, Berrin ÜNLÜ ÖZTAŞ'a,

Geldiğim günden bu güne Etfal çatısı altında farklı bölümlerde birlikte mesai paylaştığımız tüm Etfal Asistan, Uzman ve Hocalarına,

Birlikte aynı odada mesai paylaştığım her biri ayrı renk sevgili asistan arkadaşlarım; Mesut YAĞCI, Saadet KADER, Nesrin BİLGİN, Süheyl UÇUCU, Yunus GÖREN, Nurcihan ÇALIŞKAN DOLU, Başak GÜNEŞ AYDEMİR, Sema YAĞCI'ya,

Eşkıdem, kardeş, dost, sırdaş bu birbirinden önemli değerleri bana yaşatan, asistanlık sürecimde geçirdiğim dört yılda verdiği desteğini hayatım boyunca unutmayacağım güzel yürekli arkadaşım Kamer YURDAKUL'a,

Bende kırık yıl değil ömürlük hatırları olan en zor zamanlarımda hep yanımda olup desteklerini esirgemeyen Etfal'in bana kattığı güzel ve iyi kalpli dostlarım Şerife KARA ve Derya EKİCİ'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve beraber mesai paylaştığım tüm laboratuvar çalışanlarına ve temizlik personelimize,

Tez çalışmam boyunca desteklerini fazlasıyla gördüğüm hormon grubu çalışanları, Kemal KAŞIKÇI, Burhan UÇAR, Dilek UYKAN'a,

Her daim manevi desteklerini esirgemeyen, sadece hayatımda olduğu hatırladığımda bile yüzümün gülme sebebi olan, aynı evde yetişmesek de kardeşten öte olduğum güzel dostlarım, Seher YÜKSEL, Samet ASLAN ve Erdem KAHRAMAN'a,

Uzmanlık eğitimimde insana olan sevgiyi, değeri onun kalbiyle bir kez daha tanıdığım, kahve kokusuna karışan eşsiz sohbetlerinden büyük keyif aldığım ve mesleğe olan sevgisi,saygısıyla bana yeni ufuklar katan değerli Ablam, İdari Sorumlumuz, Şebnem CİĞERLİ'ye,

Sınav çalışma sürem boyunca her türlü bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan desteğini hep hatırlayacağım Eğitim Sorumlumuz Erdinç SERİN'e,

Hayatımda 'bir ağabeyim olsa bu kadar severdim'' dediğim, her zaman yanımda olan değerli Ağabeyim, Mehmet ŞENEŞ'e,

Hayatımın her sürecinde yanımda olan ve bana olan inancını hep gözlerinde gördüğüm, yanında olmasam da beni hep sol yanında taşıyan Canım ANNEM, Suzan YILDIZ AYAN'a

Ve değerli aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

DURMUŞ AYAN

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME	3
2.2.MEME KANSERİ	7
2.3.TİROİD BEZİ	21
2.4.TİROİD BEZİ HASTALIKLARI	28
2.5.TİROİD VE MEME KANSERİ	37
2.6.D VİTAMİNİ	39
2.7.D VİTAMİNİ VE KANSER	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1.Çalışmaya Alınacak Hasta Grubunun Belirlenmesi	47
3.2.Kan Alma Ve Serum Hazırlama	47
3.3.DENEYLER	48
4.VERİLERİN ANALİZİ	48
5.BULGULAR	49
6.TARTIŞMA:	53
7.KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ATG: ANTİ TİROGLOBULİN ANTİKORU

ATPO: ANTİ TİROİD PEROKSİDAZ ANTİKORU

COX-2: SİKLOOKSİJENAZ-2

DIT: DİİYODOTİROZİN

DVBP: D VİTAMİNİ BAĞLAYICI PROTEİN

E2: ÖSTRADİOL (ESTRADIOL)

ECLIA: ELEKTROKEMİLÜMİNESANS ASSAY (ELECTROCHEMILUMINESCENCE ASSAY)

EGFR: EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EPIDERMAL GROWTH FAKTOR)

ER: ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ (ESTRODIOL RECEPTOR)

FT3: SERBEST TRİİYODOTİRONİN (FREE T3)

FT4: SERBEST TİROKSİN (FREE T4)

HER2: İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR 2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR)

HRT: HORMON REPLASMAN TEDAVİ

İDK: İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

İHK: İMMÜNOHİSTOKİMYA

İLK: İNVAZİV LOBULER KARSİNOM

LPO: LAKTOPEROKSİDAZ

MCF-7: İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE SERİLERİ

MIT: MONOİYODOTİROZİN

OİTH: OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI

OK: ORAL KONTRASEPTİF

PIP3: FOSFATİDİLİNOZİTOL-3,4,5-TRİFOSFAT

PR: PROGESTERON RESEPTÖRÜ

ROC: RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC

SERM: SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR DÜZENLEYİCİ (SELECTIVE ESTRADIOL RECEPTOR MODULATOR)

TDLU: TERMİNAL DUKTO LOBÜLER UNİT

TG: TİROGLOBULİN

TKI: TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ

TRH: TİROİD SALIVERİCİ HORMON

TBG:TİROKSİN BAĞLAYICI PROTEİN

TSH: TİROİD STİMLAN HORMON

TT3: TOTAL TRİİYODOTİRONİN

TT4: TOTAL TİROKSİN (TETRAİYODOTİRONİN)

VDR: VİTAMİN D RESEPTÖRÜ

VDRE: VİTAMİN D CEVAP ELEMENTİ

25(OH)D₃: 25 HİDROKSİ VİTAMİN D

1,25 (OH)₂D₃: 1,25 DİHİDROKSİ VİTAMİN D

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1: MEME ANATOMİSİ.....	4
ŞEKİL 2:TİROİD BEZİ VE FOLİKÜLLERİN YAPISI.....	22
ŞEKİL 3: TİROİD ANATOMİSİ.....	24
ŞEKİL 4: HİPOTALAMUS-HİPOFİZER AKS VE TİROİD BEZİ.....	27
ŞEKİL 5: TİROİD HORMONLARI SİNYAL İLETİM MEKANİZMASI.....	38
ŞEKİL 6: D VİTAMİNİ VE KANSER İLİŞKİSİ.....	44
ŞEKİL 7: D VİTAMİNİ MEME DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	45
ŞEKİL 8: HASTA VE KONTROL GRUBUNUN VİTD SONUÇLARININ KUTU-BİYİK GRAFİĞİ. 50	
ŞEKİL 9: HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ATG SONUÇLARININ KUTU-BİYİK GRAFİĞİ... 50	
ŞEKİL 10: MEME KANSERİ VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA DEĞERLERİ.....	52
ŞEKİL 11: MEME KANSERİ VE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA DEĞERLER.....	53

TABLÖLAR

TABLO 1: SPORADİK, AİLESEL VE HEREDİTER MEME KANSERİNİN YÜZDE İNSİDANSI	14
TABLO 2: MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	17
TABLO 3: MEME KANSERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ:	19
TABLO 4: HİPOTİROİDİ VE HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER.....	29
TABLO 5: HASTA GRUBU VE KONTROL YAŞ ORTALAMALARI.....	49
TABLO6: HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	49
TABLO 7 : TESTLERİN LABORATUVAR SINIRLARINA GÖRE ORANLARI	51
TABLO 8: GRUPLARIN TOPLAM VE KENDİ ARALARINDAKİ KORELASYONLARI.....	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Selim tiroid hastalıkları ve meme kanseri kadınlarda erkeklere oranla daha sık izlenmektedir. Her iki hastalığın postmenopozal dönemde pik yapması ve meme kanserinin hormon bağımlı bir neoplazm olması bu iki hastalığın etiolojisinde bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz ile otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) olan birçok kişide meme kanseri saptanma riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Tiroid hormonları özellikle metabolizmada, büyüme ve gelişmede büyük öneme sahiptir. Hem hipertirodizm hem de hipotiroidizm birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Tiroid bezi ve meme dokusu arasındaki olası ilişki; meme yağ dokusunda ve tiroid epitelinde bulunan konsantre iyotun hücre içine girmesini sağlayan aktif transport mekanizmasının, iki dokuda birden bulunmasına dayandırılmaktadır. Tiroid hormonlarının meme epitelyumunun farklılaşması ve gelişmesinde de oldukça önemli rolü bulunmaktadır, tiroid hormonları bu rolünü meme dokusunda bulunan tiroid hormon reseptörü ile gerçekleştirmektedir. Tiroid hormonlarının etkisini oluşturan reseptörlerin nükleotid bazlarının sekansı ile östrojen reseptörü (ER) sekansı benzerlik göstermektedir. Bu benzerlikten dolayı tiroid hormonları östrojen reseptörüne bağlanarak östrojen benzeri etki göstermekte ve lobüler büyümeyi ve farklılaşmayı arttırmaktadır. Post-menapozal ve pre-menopozal dönemde aşırı miktarda üretilen tiroid hormonlarının, aşırı lobüler büyümeyi uyarak meme kanseri oluşumuna katkıda bulunması yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir. Özellikle post-menopozal dönemde östrojen yokluğuna bağlı olarak östrojen reseptörü, çok az miktarlarda bile artan triyodotironin (T3) tarafından uyarılmakta ve tiroid hormonları, mitojenik etkilerini meme epitelyumunda göstermektedir. Aşırı proliferasyona bağlı olarak meme kanseri gelişme riski ve oranı da artmakta ayrıca ileri dönemlerde T3 hormonu metastaz oluşumuna da katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, hipertirodizm ve hipotiroidizm ile meme kanseri arasındaki ilişki gösterilse de, meme kanseri oluşumuna daha çok hipertirodizm eşlik etmektedir. Ayrıca yüksek tiroid hormon seviyeleri hücrelerin birbirine olan temasını engelleyerek bölünmenin devam etmesini de sağlamaktadır.¹⁻³

Tiroid otoantikörleri ve meme kanseri arasındaki ilişki birçok yayında ortaya konulmuştur. Özellikle tiroid peroksidaz antikörlerinin meme kanseri ile bağlantısı yapılan çalışmalarda belirtilmiş ve meme kanserli hastalarda, tiroid otoantikör

pozitifliğinin metastazı engellemesi sebebiyle olumlu bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Tiroid bezinde bulunan tiroid peroksidaz (TPO) ile meme dokusunda bulunan laktoperoksidaz (LPO) aynı aileye mensup enzimlerdir. Buradan yola çıkan araştırmacılar benzer reseptörleri kullandıklarını söylemişler ve anti tiroid peroksidaz (ATPO) artışına bağlı olarak meme kanserinin önemli prognostik parametreleri olan, aksiller lenf nodu durumu ve tümör boyutu hakkında bilgi sahibi olunabileceğini bildirmişlerdir. Hatta yapılan bir çalışmada tiroid otoimmünesinin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında aksiller tutulum oranı ve Ki-67 proliferasyon indeksi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç, tiroid otoimmünesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu görüşünü daha da fazla desteklemektedir. Araştırmacılar toksik olmayan guatr sıklığı ve ATPO yüksekliği sağlıklı gönüllüler ile kıyaslandığında meme kanserli hastalarda iki kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.¹

D vitamini (VitD) son zamanlarda fazlaca gündemde olan ve artık bir hormon olarak kabul edilen metabolittir. Vücutta birçok etkisi bulunduğu gibi diyabetten kansere kadar birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle son dönemlerde VitD eksikliğine bağlı olarak kanser gelişiminin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. VitD sinyal yollarındaki proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizimlerin, artmış kanser riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Temel mekanizması büyüme üzerine olan etkisi ve apoptozu hızlandırması üzerinden yürümektedir. VitD verildikten sonra MCF-7 (insan meme adenokarsinomu hücre hattı) meme kanseri hücre serilerinde apoptozu uyardığı gözlemlenmiştir. Ayrıca VitD'nin, fazla östrojen üretimini baskıladığı ve aşırı östrojene bağlı oluşabilecek patolojileri engellediği yapılan çalışmalar tarafından ortaya konulmuş. Diğer etkileri ise cox-2 enzim sistemi ve E-caderin üzerinedir. VitD, cox-2 enzim sistemini baskılamakta ve cox-2 enziminin daha fazla miktarda prostaglandin üretimine girmesinin önüne geçmektedir. E-caderin üretimini de arttırarak büyüme ve metastazı engellemektedir. Ayrıca hormon reseptörü pozitif olanlarda tamoksifene karşı gelişen direncin gelişmesini önlemektedir.⁴

Çalışmamıza meme kanseri tanısı alıp neoadjuvan tedavi almamış hastalar ile cerrahi operasyonun ardından 1 aydan daha uzun süre geçmiş ve onkoloji polikliniğine ilk defa başvurmuş olan hastalar dahil edilerek, meme kanseri hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu ve VitD yetersizliği prevalansını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

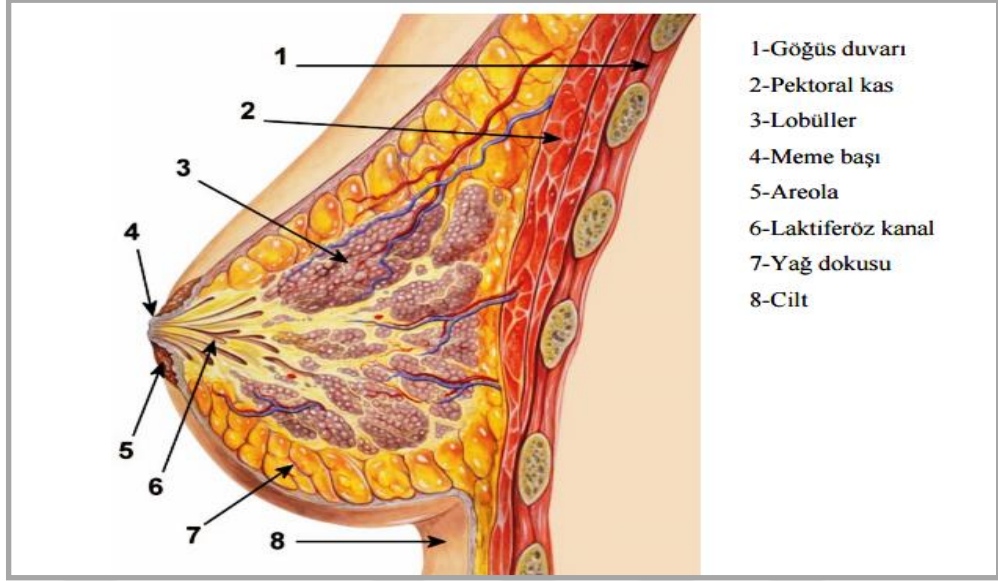
2.1. MEME

2.1.1. Meme Yapısı

Memeler toraksın üzerinde ve sternumun iki yanında yer alır. Her bir meme tabanı pektoralis major ve pektoralis minör kasları üzerine oturur. Meme bezinin önünde yüzeysel fasya, arkasında derin fasya bulunur. Meme derisinden derin fasyaya doğru uzanan ligamentlere "cooper ligamentleri" denir ve cilde sıkıca bağlıdır. Bu ligamentler memeyi yerine tespit ederler. Kanserin gerek yayılma gerekse ilk belirtilerini ortaya koymada önem taşırlar. Meme lobüller (süt bezleri) ve ductuslar (süt kanalları) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lobüller ve ductuslar arası boşluğu destek ve yağ dokusu doldurmaktadır. Memede süt salgılayan bölüm lobüller, ductuslar ile memenin tam ortasında bulunan areola denilen koyu renkli bölgede meme başına açılırlar. Meme de lobüllerin birleşmesiyle loblar oluşur.⁵ Meme başı çevresi areola lob denen sirküler pigmentli alandan oluşur. Aerola lob epitelinde küçük tüyler, yağ ve ter bezleri aksesuar meme bezleri bulunur. Ayrıca areola çevresinde motgomeri bezleri (küçük yumrular) bulunmaktadır.⁶ Meme dokusu en fazla üst dış kadranda bulunur. Aksiller bölgeyi de kapsayan üst dış kadranda geniş ölçüde meme dokusu bulunması bu bölümde tümörlerin daha fazla oluşmasına neden olur. Gebelik ve laktasyon sırasında östrojen, progesteron ve prolaktinin etkisi ile memeler büyür.^{5,6}

2.1.2. Meme Anatomisi

Meme, modifiye bir ter bezidir.⁷ Anterior torasik duvarın en ön kesiminde yer alır. Laktasyon dönemi dışında bir meme ortalama 10-12 cm çapında ve 150-400 gr ağırlığındadır.⁸ Meme şekli genetik faktörler tarafından etkilenir ve diskoid, konik, hemisferik ve benzer şekillerde olabilir.⁹ Meme boyutları ve ağırlığı bireyden bireye, hatta aynı kişide sağ ile sol arasında ve hayatın değişik dönemlerinde farklılık gösterebilir.¹⁰ Genellikle klavikula ile altıncı ve sekizinci kostalar arasında yer alırlar. Mediolateral yerleşimleri de sternum ile midaksiller çizgi arasındadır.¹¹ Toraksın önünde yüzeysel fasyadadırlar ve derinde pektoral kaslardan derin fasya ile ayrılırlar. Meme derin fasyadan kolayca ayrılabilir.¹² Derinde memenin büyük kesimi pektoralis major kası üzerindedir. Lateralde serratus anterior kasının, medialde rektus kası kılıfının üst kısmını örter.¹³



Şekil 1: Meme Anatomisi

Meme glandüler doku, fibröz doku ve yağ dokusundan meydana gelir.¹⁰ Yüzeyle derine doğru meme üç alana ayrılır.

1. Premamarian (subkutan) alan: Cilt ile anterior meme fasyası arasındadır.

2. Mamarian alan: Anterior fasya ile posterior fasya arasındadır. Duktuslar ve dallarını, terminal duktolobüler ünitenin büyük kısmını ve fibröz stromal elemanların büyük kısmını içerir.

3. Retromamarian alan: Yağ, kan damarları ve lenfatikleri içerir. Meme, 15-20 lobdan (segmentten) meydana gelir.⁷ Her bir lob meme başından başlayarak ışınal tarzda doku içine dağılmıştır. Her bir lobun meme başına doğru yönelmiş olan ayrı bir kanalı mevcuttur. Her lob 20-40 lobulus içerir. Her bir lobulusta da 10-100 adet asinus (duktül) vardır. Asinuslar birleşerek terminal duktusa (intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşur) açılırlar.¹⁴ Bir terminal duktusun intralobüler segmenti ile buna açılan asinuslar lobulusu oluşturur. Bu yapı terminal duktolobüler ünitir (TDLU).^{15,16} Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu oluştururlar. Bunlar da birleşirler ve segmental (laktifer) duktus meydana gelir. Laktifer duktus meme başında genişler, laktifer sinüs olarak isimlendirilir. Laktifer sinüs de ampulla ile meme başından dışarı açılır.¹⁴ Laktifer sinüs, laktasyonda sütün toplandığı yerdir.¹²

Areolada sebace glandlar vardır. Gebelikte areola ve meme başını koruyan bir madde salgılar. Areola altında yağ yoktur. Meme başı areola orta kesiminde yerleşmiş koni ya da silindir şeklinde çıkıntıdır. Yağ içermez. Genellikle 4. interkostal aralıktadır.

Ancak kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Meme başının ucunda laktifer sinüslerin açıldığı yerler vardır.¹² Aksiller kuyruk, yukarı ve laterale doğru uzanan, derin fasyayı delen ve aksiller damarlarla yakın komşulukta olan kısımdır.¹⁷

2.1.3. Kan Dolaşımı

Arterler: Beslenmesi internal torasik arterin (internal mamarian arter) perforan dalları, interkostal arterler ve aksiller arterden çıkan çok sayıdaki daldan olur.¹⁷

Venöz drenaj: Drenajın büyük kısmı aksiller venedir. Ayrıca internal torasik, lateral torasik ve interkostal venleredir.¹²

Lenfatik drenaj: Lenf damarlarının çoğu venleri aksillaya doğru takip ederler. Drenajın %75 kadarı aksiller lenf nodlarıdır.¹² Dış yarı anterior aksiller veya pektoral nodlara drene olur. Medial yarı interkostal boşlukları geçer ve toraksta yer alan internal torasik arter boyunca uzanan nodlara drene olur. Bazıları posterior interkostal nodlara, diğer memenin lenf damarlarına ve anterior abdominal duvar lenf damarlarına açılırlar.¹⁷

2.1.4. Memenin Embriyolojisi

İnsanlarda embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye doğru bir çizgi şeklinde uzanan ektodermal bir kalınlaşma olur. Süt çizgisi olarak isimlendirilen bu oluşumun alt 2/3'ü atrofi olarak kaybolurken üst 1/3'lik parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur. Bu oluşum bir taraftan gelişmesine devam ederken diğer taraftan epitelyal tomurcuklar gelişir. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girerek bu epitelyal dokuların kanalize olmasını sağlar.¹⁸ Bunlar memenin ana duktal sistemini oluşturur. Zamanla bunların da sekonder olarak dallanması sonucu duktus ve asiniler ortaya çıkar. Parenkimin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüler ve alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Meme glandı kitlesinde bir artış olurken, meme başı-areola kompleksi gelişir ve pigmente olur. Yeni doğanda uyarılan meme dokusu kolostral süt salgılar ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla 4-7 gün gelebilir. Yeni doğanda plasental hormonların ortadan kalkmasından sonra memenin involüsyonu sonucu 3-4 hafta içinde kolostral sekresyon kesilir. Erken çocukluk döneminde uç veziküller tekrar kanalize olur, büyüme ve dallanmalar ile birlikte duktal yapılar gelişir. Bundan sonra puberteye kadar gelişim yönünden pek az değişiklik olur. Puberte ile

birlikte meme bezlerine ait elemanların, bağ ve yağ doku oranının artmasıyla kadın memesi gelişmeye başlar. Memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artış olurken, puberteye kadar belli belirsiz ayırt edilebilen meme ucu ve areolada daha da belirginleşir.^{18,19}

2.1.5. Meme Fizyolojisi

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri; östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir.^{20,21} Meme üzerine etkili olan bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur.^{22,23}

Östrojen, sitoplazma ve çekirdekte bulunan reseptörlerine bağlandıktan sonra etkisini gösterir. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusunda değişiklik gösterir. Hamileliğin son döneminde ve lohusalığın ilk döneminde reseptör sayısı artar. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır. Prolaktin olmadan östrojenin meme gelişimini başlatamayacağı düşünülmektedir. Fakat hipofizi olmayan dişilerde, östrojen replasmanı ile normal meme gelişimi sağlanmıştır. Ancak laktasyon için prolaktin gerekir. Hamilelik sırasında yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri prolaktin salgısını baskılar, plasenta çıktıktan sonra ani progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Östrojen memedeki prolaktin reseptörlerinin yoğunluğunu da kontrol eder. Östrojen meme epiteli, özellikle duktal epitelin gelişmesinde etkilidir.^{20,23}

Progesteronun tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda, lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini östrojen kontrol eder.

Prolaktin hipofizden salgılanır. Hamileliğin son döneminde, doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteron ile birlikte lobülüs ve

asinüs gelişimini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder.^{21,23}

Oksitosin hipotalamustan salgılanır. Süt verme düşüncesi, meme başı ve areolanın uyarılması ile salgılanır. Alveolleri saran miyoepitelyal hücrelerde kasılmaya yol açar. Alveollerin sıkıştırılması ile süt, süt kanallarına atılır.

Menstruel siklus boyunca seks hormonları düzeyinde olan değişiklikler memenin morfolojisini etkiler. Östrojen salgılanmasındaki artış meme kan akımını ve volümünü artırır. İnterlobüler ödem olur. Menstruasyonla birlikte seks hormonlarının seviyesi hızla düşer, epitelin sekretuar aktivitesi ve doku ödemi geriler. Adet görmeden sonraki 5-7. günlerde minimum meme volümü gözlenir.²⁴

Gebelik süresince ise; korpus luteum ve plasentanın hormonları, plasentadan salgılanan prolaktin ve koryonik gonadotropinlerin etkisi sonucu memenin duktuslarında, lobüllerinde ve alveollerinde belirgin büyüme olur. Gebelik sırasında memelerde olan bu büyüme epitel proliferasyonuna, alveollerin kolostrumla gerilmesine, miyoepitelyal hücrelerin, bağ ve yağ dokularının hipertrofisine bağlıdır. Memeler, gebeliğin 16. haftasından itibaren yeterli laktasyonu sağlayabilirler.²⁴

Menapozda ise; overlerden östrojen ve progesteron salgısının azalması memenin duktal ve glandüler elemanlarının progresif involüsyonuna yol açar. Lobül ve duktusların epiteli atrofik hipoplastik görünüm alır. Atrofik lobüller yoğun fibröz yapı içinde görülür. Bazı lobüllerde süt kanalları genişler, silindir epiteli olmayan asinüslerin genişlemesi ile makro kistler oluşabilir. Menapozdaki kadının memeleri asimetrik ve palpasyonla düzensiz yapıda olabilir. Yaşlanma ile birlikte yağ dokusu ve destek dokusu azalır, memeler küçülür, şeklini kaybeder ve sarkar.²⁴

2.2. MEME KANSERİ

Meme kanseri, sık görülen ve aynı zamanda kansere bağlı ölümlerde başı çeken bir kanserdir. Tüm kanser olgularının %23'ünü ve kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturur.^{25,26} Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör sınıflamasında meme kanserinin 20 major tip ve 18 minör subtip olmak üzere çok sayıda varyantı bulunmaktadır.²⁷ Ancak bu tanımlanan varyantların biyolojik olarak önemli olup olmadığına dair bazı kuşklar dile getirilmiştir. Günümüzde çok açık bir şekilde, meme kanserinin genetik, epigenetik ve transkriptomik değişiklikler nedeniyle çok farklı histolojik ve biyolojik özelliklere

sahip, klinik bulguları farklı olan, tedaviye cevapları farklılık gösteren ve beraberinde çoklu belirtileri olan heterojen bir hastalık olduğu görülmektedir. Bu fenotipik farklılık, çok belirgin olarak meme kanserinin tanısını, tanıya göre uygulanacak tedaviyi ve bunun sonucunda da prognozunu etkilemektedir. Tüm bu karmaşanın temelinde, belirleyici spesifik belirteçlerin bulunmaması ve meme dokusunu oluşturan epitelin hücrel gelişiminin tam olarak anlaşılmamış olması söz konusu gibi görünmektedir.^{28,29}

2.2.1. Meme Kanserinin Biyolojisi

Meme kanserinin genetik bir hastalık olduğunun belirlenmesi ve altta yatan moleküler lezyonların daha iyi anlaşılması, hastalığa yönelik tanı yöntemleri, önleme stratejileri ve tedavi olanaklarının artmasını sağlamıştır. Diğer epitelyal kanserlerde de olduğu gibi geleneksel antimitotik kemoterapi meme kanserinin ampirik tedavisinde kullanılmıştır. Meme kanserine spesifik terapötik hedefler olan östrojen reseptörü (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (ErbB2 veya HER2/neu) keşfi ise bu hedefleri taşıyan meme kanserli hastaların tedavisindeki en önemli gelişme olmuştur.³⁰

2.2.2. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Östrojen normal meme epiteli ve meme kanserinin gelişiminde anahtar rol oynayan hormondur; ayrıca östrojen düzeylerinin modülasyonu meme kanserinin tedavisinde bir köşe taşıdır. Östrojen, meme epiteli hücrelerinde bir nükleer transkripsiyon faktörü olarak rol oynayan iki spesifik reseptörü (ER α ve ER β) ile etkileşime girerek etki etmektedir.³¹ ER α , ilk izole edilen östrojen reseptörüdür ve meme kanseri ile yakından ilişkilidir; başlıca meme, uterus, over ve endometriumda ekspresse edilmektedir. ER β ise vücutta daha yaygın olarak ekspresse edilmesine karşın meme kanseri ile ilişkisi daha azdır.³² Pratikte "ER pozitifliği aksi belirtilmedikçe" ER α pozitifliği olarak bilinmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %70'ı ER pozitifdir. ER pozitif tümörler ER negatiflere kıyasla daha yavaş büyüme paterni gösterirler ve daha iyi diferansiyedirler. Ayrıca selektif östrojen reseptör düzenleyicileri (SERM) ve antiöstrojen tedavi ile bu hastalarda hem nüksleri engellemek (adjuvan olarak kullanıldığında) hem de metastatik hastalarda sağkalımı uzatmak mümkündür. Buna karşın ER ekspresyonu ile karsinogenez arasındaki ilişki belirsizdir, çünkü ER pozitif hücreler normal meme epitelinde proliferen olan hücrelere bitişik olarak proliferasyon dışı durumda bulunmaktadır; bu da bir parakrin etkiyi düşündürmektedir. Son yapılan

çalışmalarda, immünohistokimya (İHK) ile ER pozitif tümörlerde aslında hücrelerin çok küçük bir kısmının ER ekspresse ettiğinin ve meme kanseri kök hücrelerinin ER ekspresse etmediklerinin gösterilmesi bu parakrin etki hipotezini desteklemektedir.³⁰

Östrojen etkilerini hem genomik hem de genomik olmayan mekanizmalarla gerçekleştirmektedir. Genomik etki ligandına bağlanarak ER α dimerizasyonu yolu ile büyüme uyarıcı spesifik hedef genlerin (siklin D1 ve myc) transkripsiyonel regülasyonunu sağlaması şeklinde olmaktadır. ER α 'nın genomik olmayan etkisi genomik etkisinden farklı olarak nükleus dışında ve son derece hızlı (östrojen maruziyetinden saniyeler veya dakikalar sonra) gerçekleşir ve membrana bağlı ve/veya sitolozolik ER α 'nın hormon-bağımlı aktivasyonu sonucu olduğuna inanılmaktadır. Bu nükleer olmayan ER α etkisi çok hızlı bir şekilde büyüme düzenleyici önemli kinazların (EGFR'ler, IGF-1R, c-src, shc ve PI3K'in p85 regülatör alt ünitesi) fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar. ER α ile bu büyüme faktörü reseptörleri arasındaki ilişki iki yönlüdür; örneğin sürekli HER2 aktivasyonu ER α sinyalini arttırabilir ve anti-östrojen tedavilere yanıtızlılıkla ilişkili olabilir. Bu deneysel bulgu HER2/IGF-1R/EGFR aktivasyonunun antiöstrojen tedavilere kazanılmış ve de novo yanıtızlılıkla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.³⁰

Steroid reseptörlerinin genomik olmayan sinyali ve hücreseel lokalizasyonunu belirleyen kimliği ve nasıl çalıştığı halen tam olarak bilinmemektedir. Membran ER'leri membran reseptör tirozin kinazlarını direkt veya indirekt olarak aktive ederek etki gösterirler. Nükleer ER'leri ise etkilerini iki büyük transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu (ligand-bağımlı AF-1 ve AF-2) ile ligand-bağımlı transkripsiyon faktörleri olarak gerçekleştirirler. Bununla beraber son yapılan çalışmalarda klasik östrojen reseptörlerinin hem sitoplazmada hem plazma membranında yer alan translayonel ER α varyantı olarak tanımlanabilecek küçük bir alt grubu daha belirlenmiştir. Genetik olarak klasik ER'leri ile ilişkisiz membran reseptörleri de bu grup içinde bulunabilir. İlginç olan nokta AF-1 bölgesinin çoğunu kaybetmiş bu ER α varyantının meme kanseri hücreleri gibi çeşitli östrojen hedef hücrelerinde bulunmasıdır. Genomik olmayan ER aktivitesinin meme kanseri hücrelerinin östrojenle uyarılmış büyüme ve hayatta kalmasına aracılık ettiği kanıtlanmıştır ve hem membran hem sitoplazmik ER'lerinin varlığı ve fonksiyonu biyokimyasal, immünohistolojik ve genetik yöntemlerle tespit edilebilmektedir.³³

Progesteron reseptörü (PR) ise iki ayrı izoforma sahip bir östrojen düzenleyicidir. PRA izoformu vücutta daha yaygın olarak eksprese edilmesine karşın, PRB meme kanserine daha spesifiktir. PR, ER pozitif tümörlerde değişken oranlarda eksprese edilmektedir ve bu değişkenliğin prognostik önemi vardır. ER pozitif/PR negatif tümörler 50 yaş üstündeki kadınlarda daha siktir, daha anaploid olmaya eğilimlidir ve ER pozitif/PR pozitif tümörlere göre daha büyük tümör çapı ve daha sık nodal tutulumla karakterizedir. Ayrıca ER pozitif/PR pozitif tümörlerin ER pozitif/PR negatif tümörlere göre antiöstrojen tedaviye yanıtı daha iyidir.³³ Eskiden ER pozitif/PR negatif tümörlerde ER yolunun inaktif olduğuna inanılırdı. Ancak son prelinik ve klinik çalışmalardan edinilen bilgiler bu tümörlerin farklı biyolojiye sahip olduğunu, reseptör tirozin kinaz yollarının daha aktif olduğunu ve PR'lerinin ekspresyonunu azaltabildiklerini göstermiştir.³⁴ Bu teori HER2 amplifikasyonun PR ekspresyonu ile ters orantılı olduğunu bildiren çalışmanın sonuçlarıyla da uyumludur.³⁵ Ancak bir aromataz inhibitörü olan anastrozolün ER pozitif hastalarda tamoksifenden daha etkili olmasına ve aktivitesinin göreceli olarak ilk önce PR negatif hastalarda en yüksek görülmesine karşın,³⁶ bu teori son zamanlarda yeni çalışmalar ile desteklenmiştir.³⁷ Yine de bir aromataz inhibitörü (örneğin: letrozol) ile HER2 blokajının (trastuzumab) klinik kombinasyonu sinerjistik olabilir.³⁸

2.2.3. ErbB2 (HER2/neu)

ErbB2 proto-onkogeni EGFR (ErbB1), ErbB3 (HER3) ve ErbB4 (HER4)'ü içeren büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir ve bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Bu reseptörlerin ligandları heregulinler olarak adlandırılır. Heregulinler bir büyüme faktörü ailesidir ve ErbB3 ve ErbB4'e bağlanarak ErbB2 ile heterodimerizasyonu ve bunun sonucunda downstream sinyal iletimini başlatırlar. HER2 direkt olarak ligand bağlayamaz; aktivitesi için ligand bağlayan diğer büyüme faktörü reseptörleriyle heterodimerizasyona gereksinim duyar. Bunlar içerisinde HER3 en önemli heterodimerizasyon partneri gibi görünmektedir.³⁹

HER2 geni hücre büyümesi, bölünmesi ve onarımının kontrolünde rol oynar. Hücre membranına bağlı bulunan HER2 proteini sinyal kaskadını başlatır, böylece normal hücresel büyüme süreci başlamış olur. Normal hücrelerde HER2 geni iki kopya halindedir ve hücre yüzeyinde 50.000 protein kopyası bulunur. Normal koşullarda her 17. kromozomda bir HER2 geni mevcuttur; bununla beraber meme kanseri geliştiğinde

HER2 geni ek kopyalar üretmeye başlayabilir ve "amplifiye (çoğalma)" olur. Çok sayıda HER2 gen kopyası, tümör hücrelerinin yüzeyinde HER2 proteini aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır.⁴⁰ HER2 amplifikasyonu ve/veya protein aşırı ekspresyonu yeni tanı konmuş meme kanserli hastaların %20'sinde bulunur ve HER2 düzeyi normal olan hastalarla karşılaştırıldığında daha agresif klinik seyir ve daha kısa genel sağ kalım süresiyle beraberdir.⁴¹ Amplifikasyon, Ras-MEK ve protein kinaz B olarak bilinen reseptör tirozin kinaz sinyal ileti yolunun sürekli uyarılmasına yol açar. Sıklıkla kinazların aktif merkezini harekete geçiren mutasyonlar, akciğer kanserindeki oluşuna katkıda bulunan EGFR (Epidermal Growth Faktör Reseptör) amplifikasyonlarının aksine, meme kanserlerinin oluşumunda saptanmamıştır.⁴² Meme kanserinde HER2'nin bir onkojen olarak tanımlanması, bu hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Trastuzumab, HER2'nin ekstrasellüler merkezine bağlanarak etki gösteren bir insan monoklonal antikordur. HER2 aşırı ekspresyonu olan hastalarda tek başına kullanıldığında klinik yanıt sağladığı görülmüştür, kemoterapiyle kombine edildiğinde sağkalımı uzatmaktadır, adjuvan tedavide kullanıldığında ise nüks oranlarını %50 azaltmaktadır.⁴³ Son zamanlarda geliştirilen küçük molekülü bir reseptör tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan Lapatinib'in ise metastatik, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Ancak HER2 pozitif meme kanserli hastaların tümü trastuzumab veya lapatinibe yanıt vermemektedir. AntiHER2 tedaviye direncin mekanizmalarını açıklığa kavuşturmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Örneğin artmış insülin-benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) düzeyleri trastuzumabın yaptığı HER2 blokajını atlayabilir ve protein kinaz B aktive edebilir.⁴⁴ Benzer durum bir tümör supresör gen olan PTEN eksikliğinde de söz konusudur.⁴⁵ Ayrıca HER2'nin ekstrasellüler domaini eksik, ancak kinaz aktivitesi devam eden bir formu son zamanlarda tanımlanmıştır ve trastuzumab direnciyle ilişkili bulunmuştur.⁴⁶

HER2'yi içeren amplikon sıklıkla terapötik etkinliği etkileyen ek genler bulundurmaktadır. Başlangıçta HER2 pozitif hastalığın antrasiklinlere daha hassas olduğu düşünülmesine karşın, son zamanlarda edinilen bilgiler bu hassasiyetin amplikonda bulunabilen topoizomerez II geni ile belirlendiğini düşündürmektedir.⁴⁷ AntiHER2 tedaviye direncin daha iyi anlaşılabilmesi için hem hücre seri panellerine hem de antiHER2 tedavi alan hastalardan elde edilen dokulara modern genom analiz yöntemleri uygulanmaktadır. Bugün için küçük molekülü insülin-benzeri büyüme faktörü IGF inhibitörleri, fosfatidilinozitol 3'-kinaz (PI3K) ve protein kinaz B

inhibitörlerinin meme kanserinde klinik gelişimi ilerlemektedir ve bunların in vitro olarak anti HER2 tedavi ile sinerjistik etkileri gösterilmiştir.⁴⁸

2.2.4. PI3K ve PTEN

Fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat (PIP3), reseptör tirozin kinaz sinyaline cevap olarak PIP3 kinaz (PI3K) tarafından oluşturulan bir ikincil mesaj ileticidir. PIP3, protein kinaz B'yi ve diğer ilişkili yolları aktive ederek proliferasyonu uyarır ve apoptozisi inhibe eder. Meme kanserlerinin yaklaşık %25'inde PI3K'ın p110 katalitik alt ünitesinde (PIK3CA) aktive edici mutasyonlar bulunmaktadır.⁴⁹ Bu sinyal, bir tümör supresör gen olan PTEN'in fosfataz etkisi ile inaktive edilir.

Germline PTEN mutasyonları "Cowden Sendromu" olarak bilinen ve meme, uterus, tiroid ve cilt neoplazmları ile karakterize, herediter bir kanser predispozisyon sendromuna yol açar.⁵⁰ PTEN meme kanseri dahil olmak üzere insanda görülen tümörlerin büyük bir kısmında mutasyonlar veya daha fazla sıklıkla metilasyona bağlı epigenetik sessizleşme sonucu inaktive hale gelmektedir.⁵¹ PTEN kaybı genetik instabilite ile ilişkilidir ve PTEN eksikliği bulunan meme kanserlerinde anaploidi sıklığı yüksektir.⁵² Ayrıca PTEN eksikliği antiHER2 tedaviye azalmış yanıt oranı ile birliktedir.⁴⁵ Son yapılan çalışmalarda PTEN durumu ile PI3K mutasyonları arasındaki ters orantılı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Dahası, PI3K mutasyonları HER2 pozitif veya ER pozitif tümörlerde 2 kat daha sık görülmektedir; bu da intakt PTEN'in etkisinin üstesinden gelebilmek için birden fazla protein kinaz B'nin anormal değişime uğraması gerektiğini düşündürmektedir.⁵³

2.2.5. Meme Kanseri Patolojisi

Meme kanseri patolojisi prognoz ve tedaviyi belirlemede büyük önem taşır. İnvaziv tümörlerin yaklaşık %80'ini invaziv duktal karsinom (İDK), %5-14'ünü invaziv lobüler karsinom (İLK) oluşturur. Medüller, tübüler, müsinöz kanser gibi daha iyi prognoza sahip daha nadir rastlanan tümör grupları da mevcuttur. Meme tarama ve tanı metodlarının artmasıyla non-invaziv (in-situ) kanserlerin sıklığında artış saptanmıştır.⁵⁴

Lobüler karsinoma in situ: Mikroskopik bir lezyon olduğu için palpabl tümör oluşturmaz, insidansı tam olarak bilinmemektedir. Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını, non-invazif karsinomlarının ise %30-50'sini oluşturur. Olguların %30-40'ında bilateral, %70'inde ise çok merkezlidir.⁵⁵

Duktal karsinoma in situ: Heterojen bir lezyon grubunu ifade etmektedir.⁵⁶ Bunların ortak özelliği malign karakterdeki hücrelerin ön planda duktuslar olmak üzere, membranla çevrili boşluklar içerisinde sınırlı proliferasyonudur.

İnvaziv duktal karsinom: Memenin en sık görülen, ancak invaziv karsinomların diğer hiçbir kategorisine uymayan malign tümördür. Meme karsinomlarının %47-75'ini oluşturan tipidir.⁵⁷ Nekroz nadir görülür. İn situ komponentle birlikteliği sıktır. Olguların yaklaşık %60'ında kalsifikasyon mevcuttur.⁵⁸

Medüller karsinoma : Tüm meme karsinomlarının % 5-7'sini oluşturur. Makroskopik olarak iyi sınırlı, yumuşak kıvamlı, kesit yüzeyi homojen ve gri renkte tümörlerdir. Nekroz ve kanama sıktır.⁵⁹ Klasik meduller karsinomlarda tümörün büyük boyutlu olma özelliğine rağmen prognoz iyidir. Atipik meduller karsinomlarda ise prognoz invaziv duktal karsinomlardaki gibidir.⁶⁰

Etyoloji: Genetik, reproduktif, hormonal ve çevresel etkenlerin meme kanseri oluşumunda rol aldığı kabul edilir.

Genetik Nedenler: Kalıtsal meme kanseri, net bir şekilde nesilden nesile aktarılan ve az sıklıkta görülen kanser türüdür. Meme kanserine irsi olarak hassasiyet olması olarak da nitelendirilebilir. Kalıtsal meme kanseri özellikle BRCA1 ve BRCA2 başta olmak üzere p53, PTEN, CHEK2 gibi yüksek genetik aktarım yüzdesine sahip kanser yatkınlık genlerinin bir allelinde meydana gelen mutasyonun nesilden nesile aktarılmasıyla oluşur.⁶¹⁻⁶³

Kalıtsal meme kanserlerinde en sık rastlanan BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, kalıtsal meme kanseri vakalarının çok büyük bir kısmının nedeni olmalarına rağmen, toplam meme kanseri vakalarının sadece %5'inden sorumludur. BRCA1 ve BRCA2 kalıtsal meme kanserinin oluşumunda etkili en önemli iki tümör süpresör genidir. Tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü bölümlerinin birbirine geçişini baskılar ya da inaktive eder ve hücre bölünmesini durdurur. Eğer bu genler kalıcı olarak inaktive edilirse ya da mutasyonlarla ortadan kaldırılırlarsa, hücre bölünmesinin kontrolü kaybolur ve hücre kontrolsüz bir şekilde bölünüp çoğalmaya başlar.⁶³ BRCA1 olarak adlandırılan gen kalıtsal meme kanserinde rol oynadığı bulunan ilk genidir. BRCA1'deki mutasyonlar, meme kanserine yatkın olma ile ilişkilidir ve bu yatkınlık otozomal dominant olarak kalıtılır. BRCA1 geni, 1994 yılında tanımlanmış, 17. kromozomun uzun kolu üzerinde

lokalize olmuş (17q.21) bir tümör baskılayıcı genidir. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde, DNA tamir mekanizmalarında, apoptozda rol alır.^{64,65}

BRCA1 geninde, proteininin fonksiyon kaybına neden olan çok fazla sayıda mutasyon tanımlanmıştır. 11. ekzon en geniş ekzon olup BRCA1 proteininin %60 kadarını oluşturmaktadır. Mutant bir BRCA1 geni taşıyan kadınlarda meme kanseri gelişme riski yüksektir. Aynı zamanda bu mutasyonu taşıyan bireyler yumurtalık ve prostat kanseri bakımından da yüksek riske sahiptirler.^{61,65,66}

BRCA2 geni 1995 yılında tanımlanmış, 13. kromozomun uzun kolu üzerinde lokalize olmuş (13q12.3) bir tümör baskılayıcı genidir. Otozomal dominant olarak kalıtılır. Genom bütünlüğünün sürdürülmesinde ve DNA tamir mekanizmalarında rol alır.^{62,66}

Tablo 1: Sporadik, Ailesel ve Hereditör Meme Kanserin Yüzde İnsidansı

Sporadik Meme Kanseri	%65 - 75
Ailesel Meme Kanseri	%20 - 30
Hereditör Meme Kanseri	%5 - 10
BRCA-1	%45
BRCA-2	%35
p53 (Li-Fraumeni Sendromu)	%1
PTEN (Cowden Hastalığı)	< %1
STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers)	< %1
MSH2/MHL1 (Muir-Torre Sendromu)	< %1
ATM (Ataksi-telenjektazi)	< %1
Bilinmeyen	%20

Martin AM, Weber BL: Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J National Cancer. 2000; Inst 92: 1126. ⁶⁷

Reprodüktif Nedenler :

-Erken menarş: Erken menarşın (<12 yaş), meme kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu ve genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin %20 azaldığı belirtilmiştir.^{68,69}

-Menopoz yaşı: Geç menopoza girme, östrojen etkisinin uzun olmasından dolayı kanser riskini artırır.^{68,69}

-İlk doğum yaşı: İlk doğumunu otuz yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski ilk doğumunu yirmi yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat fazladır, ayrıca hiç doğum yapmamış olmak da riski iki kat artırmaktadır.^{68,69}

-Laktasyon: Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı, ayrıca emzirmeyen kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir.⁷⁰

-Spontan ve tıbbi düşükler: Meme hücreleri gebeliğin ilk aylarında hızla çoğalır, meme epitelindeki indiferansiye hücrelerin sayısında artış gözlenir. Eğer gebelik devam ederse ilerleyen dönemlerde bu hücreler diferansiye olurlar ve böylece malignite riski taşıyan hücre sayısında düşüş olur, bu nedenle spontan veya tıbbi düşük hikayesi bulunan kadınlarda artmış meme kanseri riski, gebeliğin ilk haftalarında oluşan indiferansiye hücrelerin diferansiye olmayıp malign karakter taşıyan hücrelere dönüşmesi hipotezine dayanmaktadır.⁷¹

Hormonal Nedenler

-Östrojen: Meme kanserinin patogeneğinde östrojenin önemli etkisi vardır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda yapılan altı prospektif çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği meta-analizde meme kanserli hastaların östrojen seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre %15 daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁷²

-Progesteron: Progesteronun meme kanseri patogeneindeki yeri olup olmadığını gösterecek somut bulgular olmamasına rağmen, premenopozal kadınlarda progesteron düzeyi veya idrarda pregnanodiol düzeyini ölçen çalışmalar meme kanserli hastalarda progesteron ve pregnanodiolün kontrol grubundan çok daha düşük düzeylerde olduğunu bildirmiştir.⁷²

-Oral Kontraseptifler (OKS): Oral kontraseptif kullanımının meme kanserine karşı koruyucu etkisi olmamakla beraber, meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) artırmaktadır.⁷³ Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır.⁷³

-Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Menopoz sonrası dönemde ortaya çıkan değişiklikleri önlemek amacıyla HRT dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk, bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama küçük de olsa risk devam etmektedir.⁷⁴

Çevresel Nedenler -Beslenme:

İnsanlarda diyetteki yağ miktarının meme kanseri ile ilişkisi tam bilinmemektedir. Meme kanseri saptanmış olgularda doymuş ve doymamış yağ oranları ile toplam yağ oranları değerlendirilmiş ve meme kanseri ile ilişkisi gösterilememiştir.⁷⁵

-Alkol kullanımı: Meme kanseri riski ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında en belirgin olarak ortaya konulmuş olan risk faktörü alkol kullanımıdır. Alkolün meme kanseri riskini arttırıcı etkisi ile ilgili günde 12 gram alkol alımının premenopozal kadınlarda total östrojen düzeyini arttırdığını, bunun da meme kanseri görülme oranının da artışa neden olduğu gösterilmiştir.⁷⁶

-Fiziksel aktivite: yeterli çalışma olmamasına rağmen, adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riskini azaltabileceği belirtilmektedir.⁷⁷

Tablo 2: Meme Kanseri Risk Faktörleri

Cinsiyet	Kadın-erkek oranı yaklaşık 100:1' dir.
Yaş	30 yaşın altında meme kanseri görülme ihtimali azdır. Bu yaştan sonra risk, giderek artmaktadır. Menopozdan sonra ise artış çok daha fazladır. 20-40 yaş arası; Ayda bir kendi kendine meme muayenesi, iki yılda bir klinik meme muayenesi gerekmektedir. 40-69 yaş arası; Ayda bir kendi kendine meme muayenesi, yılda bir klinik meme muayenesi, iki yılda bir mamografi çekilmesi gerekmektedir.
Diyet	Alkol alımı en iyi bilinen diyetsel risk faktörü iken, folat alımı meme kanseri riskini azaltmaktadır.
Obezite	Vücut kitle indeksi ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin artmış endojen östrojen düzeyinden kaynaklandığı düşünülmektedir.
Hormonal faktörler	Postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisinin riski arttırdığı düşünülmektedir.
Reprodüktif faktörler	Erken menarş, geç menapoz, nulliparite, geç yaşta doğum yapmış olmak riski artırırken, emzirme riski azaltmaktadır.
İyonize radyasyon	Düşük dozda dahi karsinojenik bulunmuştur ve risk doz ile doğru orantılı olarak artmaktadır.
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalarının birinde meme kanseri bulunanlarda risk 2 kat artmaktadır.
Daha önceye ait meme kanseri öyküsü	İkincil meme kanseri gelişme riskinin her yıl %1 arttığı düşünülmektedir.
Proliferatif meme hastalığı öyküsü	Orta derecede duktal hiperplazi ve sklerozan adenozis riski 1.5-2 kat, atipik duktal hiperplazi ve lobuler hiperplazi 4-5 kat, lobüler in situ karsinom ise 8-11 kat arttırmaktadır.
Genetik faktörler	Meme kanserine genetik eğilim oluşturan başlıca faktörler BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, p53 mutasyonu (örneğin; Li-Fraumeni sendromu) ve PTEN (fosfataz ve tensin homologu) mutasyonlarıdır (örneğin; Cowden sendromu).

2.2.6. Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri, tarama, lokalizasyonu belirleme, prognoz göstergesi, tedaviyi izleme, nüksleri belirleme amaçlı kullanılabilir. Ayrıca klinik değerleri diferansiyel teşhis, prognoz, evreleme, tedavi izleme ve nüks belirleme gibi özellikleri içermektedir. Tümör belirteçleri, etkileyen bir çok neden bulunmaktadır bunlar; sentez oranı, tümör kitlesi, tümörün damarlanması, tümörden sekresyon, sızıntı, hücre ölümüne bağlı belirteç, salınımı, karaciğer ve böbrekler tarafından eliminasyonu, yarılanma ömürleri, tümör belirteç seviyelerini arttıran sigara içme, ateş, selim hastalıklardır. Günümüzdeki eğilim ise ;

- monoklonal antikorların kullanımı
- tümör belirteçlerin kombine kullanımı
- tümör belirteçlerin ve diğer analitlerin kombine kullanımı
- proliferasyon belirteçlerinin kullanımı
- ölçümlerde rekombinant peptidlerin kullanımı
- DNA analizleri ve spesifik mutasyonları kullanma yönündedir.

Tümör belirteçleri kullanılır iken; referans değerleri belirlenmeli, öngörü değerleri hesaplanmalı, belirteç seviyelerinin dağılımı incelenmeli, hastalık ile ilgili her türlü rolü tanımlanmalıdır. Referans değerlerinin hazırlanması en az 120 sağlıklı bireyden alınan örnekler ile olmalıdır ki bu; zaman alıcı, organizasyon gerektiren, maliyetli bir işlemdir. Referans değerlerinde üst sınır yerine karar verdirici düzey kullanımı daha uygundur. Karar verdirici düzey; öngörü değeri modeli ile belirlenebilir. Öngörü modeli; sensitivite, spesifite ve prevalansın kullanılmasıdır. Herhangi bir kanser tipinde farklı tümör belirteçleri kullanırken ROC (receiver operating characteristic) eğrileri çizilir. ROC eğrileri sensitivitenin, spesifiteye karşı çizilmesi ile elde edilir. ROC eğrileri üst üste konarak en uygun belirteç seçilir.⁷⁸

Tablo 3: Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri:

Enzim Belirteçleri: - Aril sülfataz B - Kreatin kinaz BB - Esteraz - Siyalil transferaz	Hormon Belirteçleri: - İnsan plasental laktojeni - Paratiroid hormonu (hiperkalsemi ile beraber).
Onkofetal antijenler: - CEA: (karsino embriyonik antijen) - TPA: (doku polipeptid antijen)	Karbohidrat içeren belirteçler: Müsin türleri: -CA 15-3* -CA 549 -CA 27.29 -MCA CA 72-4

KARBONHİDRAT ANTİJENİ 15-3

Glikoprotein yapısında bir meme kanseri antijenidir ve monoklonal antikörlerle tanınabilmektedir. CA 15-3 seviyelerin metastatik meme kanserlerinde özellikle kemik metastazı olanların % 60-91’inde artış bulunmuştur. CA 15-3’ün 25 u/L’nin üzerindeki değerleri patolojik kabul edilmektedir. CA 15-3 seviyelerinin tümör kitlesi ve tümörün tedaviye cevabı ile çok iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu yönde cerrahi ve kemoterapi sonrası ve rekürren hastalığın takibinde mükemmel bir belirteçtir. Gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner kanserler, prostat kanseri, bronkojenik tümörler ve hepatosellüler karsinomda da kan seviyeleri yükselir.⁷⁹

Radyoterapi

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir.⁸³ Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış randomize olmayan vakaları içeren serilerde

meme içi yineleme oranı %10–54 arasında değişmekteyken bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında değişmektedir.^{84,85} Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağ kalıma olan katkısı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir.^{86,87}

Hormonal Tedavi

Hormon reseptör pozitifliği saptanan metastatik evredeki hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen, "Gonadotropin-releasing hormone" analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve "Gonadotropin-releasing hormone" analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmektedir.⁸⁸

Meme Kanserinde Kemoterapi

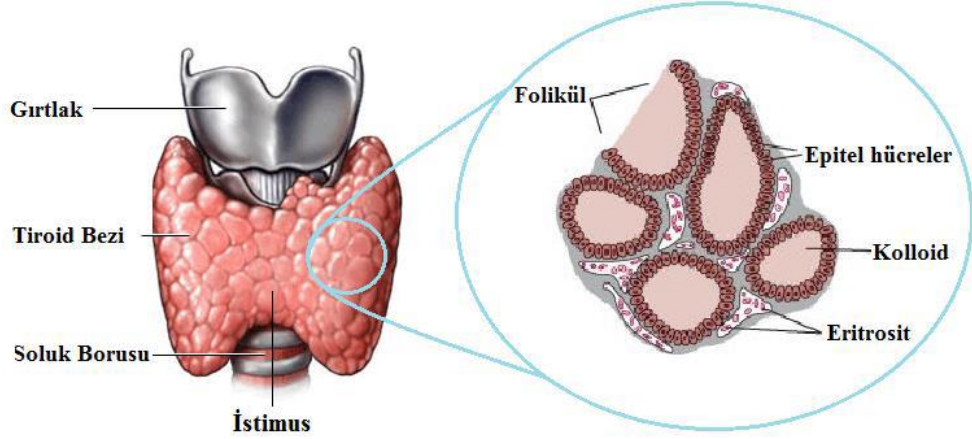
Adjuvan kemoterapi: Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalma da adjuvan tedavilerin gelişimine bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda, 5 yılda yineleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir çünkü adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan etkilenmektedir.⁸⁹ HER2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. HER2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler siklofosfamid/metotreksat/flourourasil rejiminden daha etkili iken HER2 negatiflerde benzer etkinlik gözlenmiştir.⁹⁰ Taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında %4–7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır.⁹¹ HER2 pozitif meme kanserli

hastalarda IgG1 yapısında HER2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır.^{92,93} Son yıllarda adjuvan kemoterapiden fayda görecek hastaları belirlemede kullanılacak gen ekspresyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.⁹⁴

2.3. TİROİD BEZİ

Tiroid terimi, antik Yunan Dil'inde "kalkan şekilli" anlamına gelen "thyreoides" kelimesinden köken alır. Tiroid bezinin keşfi çok eskilere dayanmaktadır. Tiroid bezinin ikinci asırda ilk olarak Galen tarafından tarif edildiği, tiroid isminin ise 1656 yılında Thomas Wharton tarafından kullanıldığı bildirilmektedir.⁹⁵⁻⁹⁹ Tiroid bezinin salgı yaptığı 1836 yılında King tarafından ifade edilmiş, tiroid hücrelerinin tanımlanması ise ilk kez Gosselin tarafından yapılmıştır. Bir tiroid disfonksiyonu olan hipertiroid durumu, Pary, Graves ve Basedow peş peşe tanımlamışlardır.^{99,100}

Tiroid bezi, trakeanın her iki tarafına yerleşmiş iki lob ve istmustan (lobları birbirine bağlayan kısım) meydana gelen endokrin bir bezdir. Kalkana, H harfine veya kelebeğe benzetilen (Şekil 2) bez yaklaşık 15-25 g ağırlığındadır.^{98,99,101,102} Tiroid bezi, tiroidin temel yapısını oluşturan yaklaşık 20-30 milyon folikülden meydana gelir.^{95,97,99,100,103} Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek katlı kübik epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (Şekil 2). Tiroid bezinde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; folikül hücresi (tirosit), oksifilik hücreler (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) ve parafoliküler hücrelerdir. Bu hücrelere sırasıyla A, B ve C hücreleri de denilmektedir. Folikül hücresi ve oksifilik hücreler hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan hücreler iken parafoliküler hücreler (C hücreleri) bazal membranla temas halinde olan ancak lümene teması olmayan hücrelerdir. Tiroid hormonlarının yapımı ve salınmasından sorumlu olan hücre folikül hücresidir (tirosit) ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi çok miktarda serotonin toplamaktadır ve tiroid hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulini sentezleyebilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur.^{95,97,99,101}



Şekil 2:Tiroid bezi ve Foliküllerin yapısı

2.3.1. Embriyoloji

İyodu metabolize ederek çeşitli organik bileşikler oluşturma yeteneği birçok hayvan ve bitki türünde vardır, filogenetik olarak daha aşağıdaki canlılarda özelleşmiş tiroid dokusu olmamasına karşın vertebralılarda tiroid dokusu bulunmaktadır. Tiroid bezi filogenetik ve embriyolojik açıdan gastrointestinal sistem ile yakın ilişkilidir. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar, bu sırada embriyonun uzunluğu yaklaşık olarak 3.5-4 milimetredir. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde bir kalınlaşma ortaya çıkar, giderek bir divertikül oluşur. Bu divertikül aşağıya, trakeanın önüne doğru uzanır, bir süre sonra bifurkasyon yaparak hücre kümeleri oluşturur. Bu kümeler sonuçta birbirine ince bir istmusla bağlı olan iki tiroid lobuna dönüşürler. Aşağıya olan göç sırasında tiroid bezini farinks tabanına bağlayan dal uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Normal gelişim sırasında, yaklaşık olarak ikinci ayda tiroglossal duktus kaybolmaya başlar, dil kökündeki kalıntısını foramen cecum oluşturur, alt parçası ise tiroid bezine katılır ve piramidal lob denilen, istmusla bağlantılı, ince bir uzantıyı oluşturur. Bazen tiroglossal duktus kalıntıları erişkin yaşamda da varlıklarını sürdürürler ve genellikle tiroid kıkırdağı ile dil kökü arasında kalan bölgede yer alan, yassı epitelle çevrili ve içinde mukus bulunan kistleri oluştururlar. Bir tiroglossal kanal kisti dilin ekstansiyonu ile yükselen, fluktuasyon gösteren, orta hatta, servikal bir kitle olarak bulunabilir. Ektopik tiroid dokusu dilin tabanında kalarak lingual tiroidi oluşturabilir veya tiroglossal kanal boyunca saptanabilir. Bu doku diyaframa kadar göç edebilmektedir. Fetusun tiroid bezi, yaklaşık olarak gebeliğin onuncu haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve tiroksin üretmeye başlar. Pitüiter tiroid aksının da bu sıralarda olgunlaşmaya

başladığı ve gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürdüğü kabul edilmektedir. Tiroksin (T4) ve TSH 10. haftadan itibaren kanda saptanabilir ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Serum T4 düzeyindeki artış, tiroid sekresyonundaki artışın yanısıra plazmada tiroksin bağlayıcı globülinin (TBG) ortaya çıkması sonucudur. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla tirotropin salıverici hormon (TRH) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetusun pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'un plasentayı geçişi minimal düzeydedir. Buna karşılık T4 plasentayı bir ölçüde geçebilir. Atireozis sonucu konjenital hipotiroidi olan infantlarda kord kanındaki T4 konsantrasyonu normalin üçte biri kadardır, bu durum tiroksinin maternal/fetal gradient yüksek olduğu zaman plasentayı önemli oranda geçebildiğini göstermektedir. Ancak normal koşullarda T4'ün plasentayı geçişi ihmal edilebilir düzeydedir. T3 ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, ancak doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Bu bilgiler bize fetusun kullandığı esas tiroid hormonunun fetal tiroidden salgılanan T4 olduğunu göstermektedir.^{104,105}

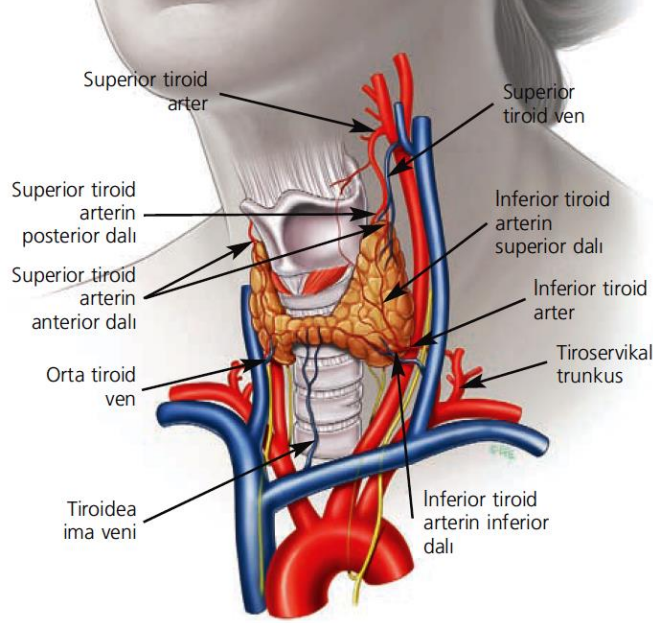
2.3.2. Anatomi

Yenidoğanda ortalama 1,5 gram ağırlığında olan tiroid, erişkinde ortalama 17-20 gram ağırlığına ulaşır. Larinks ve üst trakeal halkaların anterolateral parçalarını saran tiroid, genellikle iki lateral lob ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Her bir lateral lobun boyu 4- 5 cm, eni 2- 3 cm, kalınlığı ise 2- 4 cm olup, tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halkalar arasında uzanır. İstmus, 1 ile 4. trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir, ortalama olarak 1- 1,5 cm genişliğinde ve 2- 6 mm kalınlığındadır.

Tiroid, yüzeyden derine (önden arkaya) doğru; deri, süperfisyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür.¹⁰⁶

Tiroid bezini dıştan saran iki kapsül vardır. Kapsüle fibroza adı verilen kapsül, beze sıkıca yapışmıştır ve bez dokusu içerisine bölmeler göndererek lobulüs yapılarını oluşturur. Lamina pretrakealis adı verilen dıştaki kapsül ise içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu fasya tiroid ameliyatları sırasında kolayca ayrılarak cerraha kolaylık sağlar. Tiroidin lamina pretrakealis ile sarılı olması trakea ve larinkse tutunmasını sağlar. İki kapsül arasında paratiroid, a. tiroidea inferior ve rekürren laringeal sinir (RLS) bulunur.¹⁰⁷ Arka medialde özofagus ve trakea, arka lateralde karotis kılıfı ve içeriği

tarafından sınırlanmıştır. Tiroid posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. İstmus %10 oranında görülmeyebilir, %50 oranında piramidal lob yoktur.¹⁰⁸



Şekil 3: Tiroid Anatomisi

2.3.3. Tiroid Fizyolojisi

İnsan vücudunda iyot içeren ve fizyolojik önemi olan moleküller sadece tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının sentezi, vücuda giren iyot miktarının yeterli olması, tiroid bezi içindeki iyot metabolizmasının normal olması, iyot için reseptör bir protein olan tiroglobülinin yeterli sentezi gibi faktörlere bağlıdır. Yeterli miktarda hormon sekresyonu için sentezin normal olması yanı sıra tiroglobülinin aktif hormon salınımını sağlamak üzere hidrolize uğraması gerekir. Normal koşullarda iyot vücuda yenilen yiyecekler ve içilen su ile girer. Ancak günümüzde çeşitli ilaçlar, vitaminler, antiseptik ajanlar, radyolojik tanı amacıyla kullanılan maddeler ve yiyeceklere konulan katkı maddeleriyle önemli miktarda iyot alınabilmektedir.¹⁰⁴

İyot, gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde absorbe olur ve ekstrasellüler sıvıya geçer. Az miktarda iyot tükürük bezleri ve gastrointestinal bezler tarafından alındığında lümeneye salgılanır, geri emilir ve tekrar ekstrasellüler sıvıya dahil olur. İyodun ekstrasellüler sıvıdan uzaklaştırılması esas olarak tiroid bezi ve böbrekler aracılığıyla olur ve iki organ arasında plazmadaki iyot için yarışma vardır. Glomerülden süzülen iyodun önemli bir kısmı pasif olarak reabsorbe olur, glomerül filtrasyon hızı

değişikliklerinde iyodun renal klirensi de değişir, bu olaylar plazmadaki hümorale faktörlerden etkilenmez. Yani böbrek iyot metabolizmasına pasif bir şekilde katılır, homeostazda aktif bir rol oynamaz. Vücuttaki iyot dengesini aktif şekilde düzenleyen tiroid bezidir.¹⁰⁴

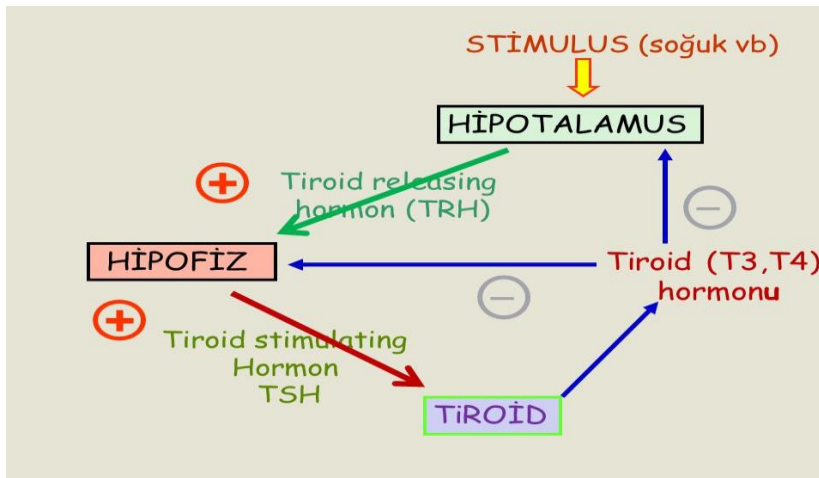
Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH'nin kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını baskılar (negatif feed-back) ve salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nin kontrolü altındadır. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İlk aşamada tiroid hücreleri iyodu plazmadan aktif transport yoluyla alırlar. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan, Na/I taşıyıcı denilen bir protein görev yapar. Tiroid bezi içine giren iyot, oksidasyona uğrar ve folikül hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapısında bir molekül olan tiroglobülinin tirozil rezidülerine bağlanır. İyodun oksidasyonunda tiroid peroksidaz enzimi görev yapar. Bu şekilde oluşan iyodotirozin molekülleri monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) hormonal yönden aktif değildir. Daha sonraki aşamada iyodotirozin molekülleri, yine tiroid peroksidaz aracılığıyla oksidatif olarak birleşmeye uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iyodotironinleri oluştururlar. Bunların başlıcaları T3 ve T4'tür. Bundan sonraki aşamalarda aktif hormonların kana salınımı gerçekleşir. Bunun için tiroglobülin proteazlar vasıtasıyla hidrolize uğrar ve açığa çıkan serbest T3 ve T4 kana verilir. Tiroid hormonlarının sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT'deki iyot, intratiroidal deiodinazlar tarafından ayrılır ve daha sonra tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılır. Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün % 20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük kısmı ise karaciğer, böbrek gibi dokularda 5'-deiyodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan afinitesi T4'ten 4-10 kat daha fazladır ve tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücreler etkileri sonucu oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu sırasındaki reaksiyonlar çeşitli ajanlarca inhibe edilir. Perklorat ve tiyosiyanat iyodun aktif transportunu inhibe eder. Tiyüre ve merkaptimidazol türevleri olan ve yaygın kullanılan antitiroid ajanlar iyodun organifikasyonunu ve iyodotirozinlerin aktif tiroid hormonlarını oluşturmak üzere birleşmesini inhibe ederler. İyot, yüksek dozlarda ve akut olarak verildiğinde, organik bağlanma ve birleşme reaksiyonlarını geçici olarak bloke eder. Bu olaya Wolff-Chaikoff etkisi denilir. Yüksek dozda iyot tiroid hormon sekresyonunu da bloke

edebilir. Lityum da sekresyonu inhibe edebilen bir maddedir. Tiroid bezinin günlük normal tiroid hormon sekresyon miktarı yaklaşık 100 nmol T₄, 5nmol T₃ ve 5nmol'den az miktarda da metabolik olarak inaktif olan ters T₃ (rT₃)'ten oluşur. Ters T₃ de, T₃ gibi, T₄'ün deiyodinasyonu ile ortaya çıkar. Deiyodinasyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimler en az üç tanedir. Tip 1 5'-deiyodinaz en yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, daha az oranda da iskelet, kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmadaki T₃' ün oluşumunu sağlar, propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. İnhibisyonu sonucunda T₄'ün T₃'e dönüşümü azalır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ve bazı ilaçların kullanımında tip 1 5'-deiyodinaz enzimi inhibe olabilir. İntrauterin dönem, gıda alımında yetersizlik, karaciğer hastalıkları, ağır sistemik hastalıklar, selenyum eksikliği, propiltiourasil, glukokortikoidler, propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında bu inhibisyon sonucu T₄'ün T₃'e dönüşümü azalabilir. Propiltiourasil, amiodaron ve opiat intraselüler ortamdaki T₄'ün T₃'e dönüşümünü de bloke ederler, diğerleri ise sadece serum düzeylerini etkilerler. Tip 2 5'-deiyodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Propiltiourasile dirençli, fakat dolaşımdaki T₄'e çok duyarlıdır. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde intraselüler ortamdaki T₃ düzeyini sabit tutmaktır. Serum T₄ düzeyi yükselince tip 2 5'-deiyodinaz düzeyi düşer ve bu şekilde beyin hücreleri fazla miktarda T₃'e maruz kalmazlar. Tip 3 5'-deiyodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T₄'ü rT₃, T₃'ü de 3,3'-diiodotironin (3-3' T₂)'e dönüştürerek inaktive eder. Fetusu ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur.¹⁰⁴

T₄ ve T₃ dolaşıma salındıktan sonra üç tane plazma proteinine bağlanarak taşınabilirler: Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin, tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) ve albümin. Tiroid hormonlarının afinitesi en fazla olan taşıyıcı protein TBG'dir; ancak bağlama kapasitesi düşüktür. Albüminin ise tiroid hormonlarına afinitesi oldukça düşüktür, buna karşılık bağlama kapasitesi en fazla olanıdır. Proteine bağlı olan tiroid hormonlarının inaktif olduğu kabul edilmektedir. Tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivite oluşumunu sağlayan serbest hormon fraksiyonudur. Normal koşullarda T₄'ün % 0.03'ü ve T₃'ün % 0.5'i serbesttir. Tiroid hormon transport proteinlerinin yapı ve üretimindeki değişiklikler kalıtsal ya da sonradan edinilmiş nedenlere bağlı olarak oluşabilirler. Bunların sonucunda proteine bağlı olan T₄ ve T₃ miktarları değişirse de, genellikle serbest hormon düzeyleri

değişmeden kalır ve hastanın metabolik durumu normaldir. Bununla birlikte, transport proteinlerindeki değişiklikler serum total tiroid hormon konsantrasyonlarını etkileyerek tanı güçlüğüne ve uygun olmayan tedavilerin verilmesine yol açabilir. Gebelik, östrojen kullanımı, infeksiyöz ya da kronik aktif hepatitler TBG düzeyinde artışa yol açarlar, androjen ve yüksek dozda glukokortikoid kullanımı, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalıkları ve ağır sistemik hastalıklarda TBG düzeyinde azalma olabilir. Ayrıca nadiren kalıtsal olarak da TBG düzeyi yüksek ya da düşük olabilir. Bunların sonucunda serum total hormon düzeylerinde artma ya da azalma görülebilir. Ancak serbest hormon düzeyleri genellikle normaldir.^{104,109,110}

Tiroid hormonları genel protein sentezini arttırmakta ve pozitif azot dengesine neden olmaktadır. Tiroid hormonları tıpkı steroidler gibi, gen transkripsiyonunu etkileyerek proteinleri uyarır veya baskılar.¹¹¹ Hipertiroidide bazal metabolizma ve hepatic oksijen tüketimi artmıştır.¹¹² Tiroid hormonu termogenezi artırır, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörünün ekspresyonunu artırarak LDL kolesterolün yıkımını hızlandırır.¹⁰⁵ T3 miyokarda miyosit kontraktilitesini artırır ve pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir. Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Hipertiroidide ishal, hipotiroidide konstipasyon meydana gelir. Artmış oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır. Hipotiroidide ise genellikle normokrom normositik tipte anemi gözlenir. Kemik rezorpsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu artırarak kemik döngüsünü arttırırlar. Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır.^{104,105,113}



Şekil 4: Hipotalamus-Hipofizer Aks ve Tiroid Bezi

2.4. TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

Tiroid hormonu metabolizması ile ilgili hastalıklara bakacak olursak sırasıyla şöyle tanımlayabiliriz:¹¹⁴

1.Tirotoksikoz: Serumda serbest tiroksin veya serbest triiyodotironinin veya her ikisinin birlikte artmasına bağlı olarak metabolizma hızının artmasına ve hiperaktivite gelişimine yol açan klinik bir sendromdur.

2.Graves Hastalığı: TSH reseptörlerini stimule edici otoantikörlerin oluşması sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır

2.4.1. Hipotiroidizm

Primer hipotiroidizm artmış TSH sekresyonu ile karakterizedir. Daha az sıklıkla pitüiter bezde TSH sekresyonunda azalma sonucu gelişen santral hipotiroidizm görülebilir. Tüm dünyada iyot eksikliği en sık hipotiroidizm nedenidir. Erkeklerle göre kadınlarda daha sık görülmektedir.¹¹⁵ Tiroid hormonlarının eksikliği sonucu metabolizmada yavaşlama ile seyreden klinik bir durumdur. Pek çok hastada hipotiroidizm kalıcı olup hayat boyu tedavi gerektirmektedir. Tedavinin amacı ötiroidik durumun sağlanması ve devam ettirilmesidir.¹¹⁶ Erişkin hipotiroidisi kliniksel semptom ve kan bulguları ile kendisini gösteren yaygın hipotiroidi türüdür. Bebeklik çağında ki hipotiroidi ve kretinizm ise, tiroid hormonlarının eksikliğinin klinik olarak belirdiği yaş ve eksikliğe bağlı ortaya çıkan bulgulara göre değişir. En önemli bulgu zihinsel geriliktir. Juvenil hipotiroidi çocukluk çağında başlayan hipotiroidi türüdür. İnfantil ve adult hipotiroidizm arasında yer alır. Yaşamın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkabilen ancak tanısını koymakta sıkıntılar olan bir diğer çeşit ise yaşlılık çağı hipotiroidisidir. Geçici hipotiroidi ise kısa süren şiddetli olmayan belirtiler ve pek yüksek olmayan TSH artışı tablosudur. Subklinik hipotiroidi ise, serum T4 normal, serum TSH düzeyinin hafif artışı ile karakterizedir.¹¹⁷ Altta yatan etyolojiye bağlı olarak tiroid antikörleri (öncelikle ATPO) pozitif bulunabilir. Kronik otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidisi olanlarda ATG antikoru ve TSH reseptörüne karşı gelişmiş blokan antikörler da bulunabilir.¹¹⁷

Biyokimya tetkikleri: Normokrom normositer ya da makrositik anemi, hiponatremi, hiperlipidemi, kreatinin kinaz (CPK) düzeylerinde artış görülebilir. EKG de bradikardi, düşük voltaj, ekokardiyografide perikard epanşmanı görülebilir.¹¹⁸

Tablo 4: Hipotiroidi ve Hormonal Değişiklikler

	Primer hipotiroidi Aşikar	Primer hipotiroidi subklinik	Sekonder hipotiroidi
T3	N/↓	N	N/↓
ST3	N/↓	N	N/↓
T4	↓	N	↓
ST4	↓	N	↓
TSH	↑	↑	N/↓

Subklinik hipotiroidizm ise tiroid hormon düzeyleri normal ya da normalin alt sınırında, TSH değeri ise hafifçe yükselmiş olarak bulunan semptom vermeyen hipotiroidi türüdür. Sıklıkla Haşimoto tiroit sonrası ya da cerrahi operasyon ile tedavi edilen Graves hastalığında karşılaşılabılır. Bu hastalık yaş ilerledikçe artmaktadır.¹¹⁴

Hipotiroidizmin semptomları ve komplikasyonları hipotiroidizmde klinik belirti ve bulguların çoğu fizyolojik olayların hızının değişmesine bağlı olarak gelişmektedir. En sık görülen belirtiler; halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, mental fonksiyon bozuklukları, depresyon, kolay üşüme, ses tonunda değişiklikler, deride nem kaybı, iştah kaybı, kabızlık ve adet düzensizliğidir. Tüm bu klinik bulguların yanında oluşan metabolik komplikasyonlar ise hiperkolesterolemi, hiperprolaktinemi, anemi, hiponatremi, homosistein yüksekliği, kreatinin kinaz ve laktat dehidrogenaz artışıdır.¹¹⁷

Görülebilecek ve yaşanabilecek tüm komplikasyon ve semptomlar hastanın yaşına ve eşlik eden başka hastalık durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Konuşmada yavaşlama, ödem, hiporefleksi ve bradikardi de karşılaşılabilecek semptomlardandır.¹¹⁷

Genel bir metabolik yavaşlama durumu ile karakterize olup ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik derecesine bağlı olarak klinik özellikleri değişir. Bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkan hipotiroidizm, belirgin bir gelişme ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Erişkinlerde ise subklinik bir seyrin miksödem hatta miksödem komasına kadar giden farklı tablolarda ortaya çıkabilir.¹¹⁴

Etiyolojik neden ne olursa olsun hipotiroidizmin ortaya koyduğu klinik bulgular nedene bağımlı değildir ve genellikle birbirine benzemektedir. Her iki cinste ve yaştaki insanlarda karşılaşılabılır. Belirgin klinik tablolar olabileceği gibi yalnız TSH'ın yüksek bulunup diğer tiroid hormonlarının normal konsantrasyonda saptandığı subklinik düzeyde bir hipotiroidizme de rastlanabilmektedir.¹¹⁴

Hipotiroidizmde kardiyak değişiklikler tirotoksikozda görülenlerin tam tersi şeklindedir. Hipotiroidizm durumunda sistemik vasküler direnç artmakta, kardiyak debi azalmakta, sistolik kan basıncı normal seyretmekte ve nabız düşmektedir. Diyastolik kan basıncı bazı bulgularda yükselmekte, kalp hızı normal, bazen düşük ve kan volümünün düşük olduğu gözlemlenmektedir.¹¹⁹ Hipotiroidizm ile en sık ilişki içerisinde olan bez hipofiz bezi olup ağır seyreden hipotiroidizm durumlarında hastalarda TSH düzeyine paralel olarak serum prolaktin düzeylerinde de artma gözlemlenebilir, hatta bazı hastalarda galaktore gelişme durumu oluşmaktadır. Ağır hipotiroidizmde, büyüme hormonunun insülinle indüklenen hipoglisemiye yanıtı normalin altında olabilir. Plazma renin aktivitesi azalmıştır ve anjiyotensin II'ye duyarlılık artmıştır.¹¹⁴ Hipotiroidizm aynı zamanda enerji, protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını da etkilemektedir. Enerji ve ısı metabolizmasındaki yavaşlama iştahı azaltmakta ve vücutta soğuğa karşı intolerans gelişmesine sebep olmaktadır. Protein sentez ve yıkım hızının düşmesine karşın pozitif nitrojen dengesi meydana gelmektedir. Protein sentezinin azalması hem iskelet, hem de yumuşak doku gelişim ve fonksiyonunu direkt etkilemektedir. Karbonhidrat metabolizmasında ise glikozun insüline cevabı gecikmektedir ve glikozun dokulara geçişi böylelikle gecikmektedir. İnsülin yıkımı da azalmakta ve eksojen verilen insüline duyarlılık bu şekilde artmaktadır ve bu durum hipotiroidizm gelişen bir diyabetik bireyin insülin gereksinmesinin azalmasına yol açmaktadır. Lipid metabolizmasında ise lipidlerin hem sentezi hem de yıkımı yavaşlamakta ve buna bağlı olarak plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu da azalmakta ve yağ asitlerinin açlık, katekolaminler, büyüme hormonu gibi uyarılara yanıtı bozulmaktadır.¹²⁰

Hipotiroidide hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, reflekslerde azalma, bradikardi, ciltte kalınlaşma, yüzde şişkinlik, periorbital ödem, dilde kalınlaşma, diastolik hipertansiyon, saç kaybı, galaktore gibi bulgulara rastlanabiliyorken, halsizlik, kas güçsüzlüğü, soğuk intoleransı, vücut ağırlığında artış, kognitif disfonksiyon, konstipasyon, büyüme geriliği, kuru cilt, ses kısıklığı, ödem, sinir sıkışmaları, işitmede azalma, depresyon ve infertilite gibi semptomlara da rastlanmaktadır.¹²¹

Hipotiroidide hematolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Oksijen ihtiyacının azalması total eritrosit seviyesinde ve eritropoetin seviyesinde azalma meydana gelmektedir. Normositik normokrom anemi gelişir ve B12 vitamini seviyesi düşük bulunur. Tüm bunlara bağlı pıhtılaşmada defekt gelişebilmektedir.¹²²

2.4.2. Hipertiroidizm

Tiroid hormonlarının kanda yüksek bulunması tirotoksikoz olarak adlandırılır. Tiroid bezinin aşırı çalışması sonucu kana fazla tiroid hormonu verilmesi durumunda hipertiroidi söz konusudur.

Belirtiler ve Bulgular: Kilo kaybı, çarpıntı, terleme, anksiyete, sıcağa tahammülsüzlük, konsantrasyon güçlüğü, kaşıntı, emosyonel labilite, efor dispnesi, saç dökülmesi, halsizlik, dışkılama sayısında artış (hiperdefekasyon), adet düzeninde bozulma ile kendini göstermektedir. Yaşlı hastalarda ise, tipik hipertiroidi semptomları olmadan açıklanamayan kilo kaybı, depresyon, iştahsızlık, açıklanamayan kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı semptomlarının ağırlaşması görülebilir. Yaşlılarda durgunlaşma ve depresyonla karakterize tablo apatetik tirotoksikoz olarak adlandırılmaktadır.

Fizik muayene bulgularında hipertiroidiye özgü genel özellikler ve altta yatan nedene özgü bulgular dikkati çeker.¹¹⁸

- Tiroid diffüz ya da nodüler tarzda büyümüş olabilir. Üzerinde palpasyonla tril, oskültasyonla üfürüm duyulması, Basedow-Graves hastalığına bağlı diffüz kanlanma artışı düşündürür.

- Cilt ince, nemli, terli, sıcak ve yumuşaktır.

- Saçlarda seyrelme, incelme, kolay kırılma görülebilir.

- Göz muayenesinde canlı bakış, üst göz kapağı retraksiyonu hipertiroidiye özgüdür.

Basedow-Graves hastalığında, hastalığa özgü orbitopati bulguları (egzoftalmi, periorbital ödem, konjonktival kanlanma artışı, kemosis, göz küresi hareketlerinde kısıtlanma, diplopi) görülebilir. Distalde belirgin ince tremor dikkati çeker.¹¹⁸

Kardiyovasküler sistem muayenesinde, sıçrayıcı nabız, sistolik hipertansiyon, sinüzal taşikardi, ritm bozuklukları (atriyal taşiaritmiler, ventriküler erken vurular, daha seyrek olarak ventriküler taşiaritmiler) görülebilir. Kalp odaklarında, hiperkinetik dolaşıma bağlı üfürümler, sol kalp yetersizliği gelişiminde mitral odakta S3 (erken diastolde ventriküllerin dolmasına bağlı düşük frekanslı kalp sesi) ya da S3 ve S4 (atrium kontraksiyonuna bağlı titreşim sesi) birlikte meydana gelmektedir, yani kalp

yetmezliği ile birlikte taşikardi oluşmasına bağlı keskin ve şiddetli ventriküllerin gerilmesi ve atriumların hızlı dolmasıyla oluşan kalp sesleri duyulabilir.¹¹⁹

Etyoloji

1. Basedow-Graves hastalığı (TSH reseptörüne karşı gelişen uyarıcı antikörlara bağlı otoimmün kökenli hipertiroidi tablosu olur ve tiroid tarafından radyoaktif iyot alımı ("uptake") artmıştır).

2. Toksik multinodüler guatr (tiroide otonomi kazanmış TSH dan bağımsız çalışan alanlardan aşırı tiroid hormonu salınmasına bağlıdır ve radyoaktif iyot "uptake"i artmıştır).

3. Toksik adenom (otonomi kazanmış sıcak nodülden aşırı tiroid hormonu salınmasına bağlı, radyoaktif iyot "uptake"i artmıştır).

4. İyoda bağlı hipertiroidi: Bu tabloda farmakolojik dozlarda sıklıkla >500 µg/gün iyot alımı, aşırı hormon üretimine bağlı hipertiroidiye yol açmaktadır. Radyoaktif iyot "uptake"i düşüktür. Fakat bu düşüklük tiroidin az çalışması ya da yıkımı olması anlamında değildir. Dolaşımda ve tiroid içinde aşırı miktarda inorganik (soğuk) iyot varlığında, verilen radyoaktif işaretli (sıcak iyot) konsantrasyonu göreceli olarak seyrelmekte, "uptake" bu nedenle düşük olarak gözükmemektedir. Ancak günlük iyot alımı 2 mg'yi geçerse hormon biyosentez mekanizması baskılanır. Önce tiroglobulin (TG) ardından T3 ve T4 sentezi bloklanmaktadır (Wolff-Chaikoff Etkisi). Aşırı iyot alımına bağlı bu mekanizma hipertiroidi tedavisinde kullanılmaktadır.

5. Tiroiditler (tiroid bezinin viral, ilaca bağlı ya da otoimmün nedenlerle destrüksiyonu sonucu, daha önce sentez edilip folikül lümeninde depolanmış tiroid hormonlarının kana karışması-tirotoksikoz tablosu. Tiroid epitel hücrelerinde aktivite artışı yoktur. Radyoaktif iyot "uptake"i düşüktür).

6. Hastanın sıklıkla replasman amacıyla kullandığı levotiroksin dozunun fazla almasına bağlı alınan ekzojen tiroid hormon fazlalığı hipertiroidiye yol açmaktadır.

7. Molhidatiform-koryokarsinom: dolaşımda artan insan koryonik gonadotropini (hCG) yüksek konsantrasyonlarda TSH reseptörüne bağlanıp tıpkı TSH gibi tiroidi uyarır. Radyoaktif iyot "uptake"i artmıştır).

8. Seyrek rastlanan nedenler:

- Struma ovarii: over teratomu içinde aşırı çalışan tiroid dokusu varlığı. Radyoaktif iyot "uptake"i tiroid üzerinde düşüktür. Çünkü tiroid bezi dışında vücudun bir başka bölgesindeki tiroid dokusu aşırı hormon salgılamakta ve TSH bu nedenle baskılanmaktadır. Radyoaktif iyot kullanarak yapılan tüm vücut sintigrafisinde, teratom içindeki tiroid dokusunun yer aldığı pelvik bölgede tutulum mevcuttur.

- Tiroid kanserinin fonksiyon gösteren metastazları (yukarıdakine benzer şekilde metastatik dokularda radyoaktif iyot tutulumu söz konusudur).

- TSH salgılayan hipofiz adenomları (seyrek rastlanan bu tabloda otonom TSH salgılayan, tiroid hormonlarının negatif "feed-back" etkisiyle baskılanmayan hipofiz adenomu söz konusudur. Radyoaktif iyot "uptake"i artmıştır).

- Tiroid hormonuna direnç sendromları T3 b reseptör geninde T3 bağlanmasını bozan bir mutasyon sonucu, daha yüksek tiroid hormonu düzeylerinde TSH'nın baskılanması söz konusudur. Bir başka deyişle hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde homeostatik eşik nokta yukarıya çekilmiştir. T3 ve T4 düzeyleri yüksek iken TSH düzeyleri uyumsuz olarak normal sınırlardadır. T3 ün a ve b reseptörleri, değişik dokularda değişik kombinasyonlarda tiroid hormonunun hücre düzeyindeki etkisini oluşturmaktan sorumludurlar. B reseptöründe reseptör etkinliğini inaktive edici bir mutasyon söz konusu ise, b reseptörünün hakim olduğu dokularda klinik cevap hipotiroidik, a reseptörünün hakim olduğu dokularda klinik cevap hipertiroidik, alfa ve beta reseptörlerinin eşit şekilde ifade edildiği dokularda ise klinik cevap ötiroidik olmalıdır. Kalpte özellikle alfa reseptörleri yer alır. Bu durumda bu tabloda kardiyovasküler sistem bulguları hipertiroidiye işaret eder. Tiroid üzerinde radyoaktif iyot "uptake"i artmıştır.¹¹⁸

Tanı yöntemleri

Tiroid fonksiyon testleri: İlk basamak tanı testi TSH ölçümüdür. TSH'nın düşük bulunması, anamnez ve klinik bulgular ile hipertiroidiyi destekler. Bu aşamada serbest T4 düzeyi ölçülmelidir. Artmış serbest T4 düzeyi, aşikar hipertiroidiyi; normal serbest T4, T3 ve serbest T3 (sT3 veya FT3) düzeyleri subklinik hipertiroidiyi gösterir. TSH düşük, serbest T4 normal bulunan hastalarda, T3 (ya da sT3) düzeyi de ölçülmelidir. ST3 (serbest T3) düzeyi normal bulunursa tanı subklinik hipertiroididir. ST3 yüksek ise, T3 toksikozu söz konusudur. Tiroid sintigrafisi ve "uptake": Basedow Graves hastalığında diffüz artmış "uptake", toksik multinodüler guatr ve toksik adenomda

otonomi kazanmış alanlara işaret eden sintigrafi ve artmış "uptake" söz konusudur. Düşük "uptake" varlığında, iyoda bağlı hipertiroidi dışında, tiroid folikül epitel hücrelerinde aktivite artışı olmadığı için tiroid hormonu sentezini inhibe eden antitiroid ilaçların kullanımı fayda sağlamaz.¹¹⁹

Bu durumda hipertiroidi tanısında, antitiroid tedaviye başlamadan önce tiroid sintigrafisi ve "uptake" görülmelidir. Düşük "uptake"li tirotoksikozlarda sintigrafi bilgi vermez.¹¹⁹

Serum Tg düzeyleri: Serumda Tg ölçümü iyatrojenik ya da hasta tarafından bilinçli oluşturulan hipertiroidiyi diğer düşük "uptake"li hipertiroidilerden ayıran tek testtir.

Tiroid ultrasonografisi: Toksik adenom ya da toksik multinodüler guatrda nodüllerin ve nodül dışı tiroid parenkiminin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Hipertiroidiye yol açan sıcak nodüllerde malignite oranı <1'dir. Fakat toksik multinodüler guatrda sıcak alanlar dışında kalan nodüllerde malignite oranının %5-15 dolayında olduğu hatırlanmalıdır. Bu nedenle nodüler guatr ve hipertiroidi varlığında, ultrasonografi sıcak nodül dışı nodüllerin ve tiroid parenkiminin değerlendirilmesinde önem kazanır.¹¹⁸

Tiroid otoantikoları: TSH reseptörüne karşı gelişen uyarıcı antikolar Basedow-Graves hastalığına özgüdür (TSH reseptör antikoları). Bu antikoların bir kısmı blokan antikor olabilir. Ticari kitler, TSH'nın reseptöre bağlanmasını inhibe eden antikoları (stimülan+blokan) ölçmektedir. Bunun dışında otoimmün kökenli Basedow-Graves hastalığında diğer tiroid antijenlerine karşı gelişen otoantikolar (ATPO ve ATG) bulunabilir .

2.4.3. Otoimmün Tiroidit

Otoimmün tiroidit, immün mekanizmalar sonucunda oluşmuş, tiroidde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibroz, follikül hücrelerinde atrofi ve bazı folliküler hücrelerde eozinofilik değişiklik ile karakterize tiroid hastalığıdır. Kronik otoimmün tiroiditin en sık görülen tipleri kronik guatröz tiroidit ve kronik atrofik tiroidittir. Daha önceleri guatröz tiroiditin zaman içinde atrofik tiroidite dönüştüğü düşüncesi egemen iken son yıllarda bunların farklı hastalıklar olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Bazı otörler sadece kronik guatröz tipi Hashimoto Tiroiditi başlığı altında incelerken, genellikle Hashimoto

Tiroiditi terimi kronik otoimmün tiroiditlerin her iki klinik tipini birden tanımlamakta kullanılmaktadır. Değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu bulunması ve tiroid otoantikörlerinin varlığı kronik otoimmün tiroiditlerin her iki tipinde saptanırken, guatr bulunup bulunmaması ayırmadaki en önemli kriterdir. Otoimmün tiroiditler insanlarda otoimmün hastalıklar arasında en sık görülendir ve kadınlarda sıklıkla belirgin artış mevcuttur.¹²³

Otoimmün tiroidit tanı kriterleri içinde tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon, serum TSH düzeylerinde yükselme ve tiroid otoantikörlerinin varlığı sayılabilir ABD’de 11-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan çalışmada otoimmün tiroidit prevalansı %1,2 olarak saptanmış, Japon çocuklarında Hashimoto Tiroiditi prevalansı 6-18 yaş grubunda %3 olarak bildirilmiştir. Kız/erkek oranı çocuklarda 2/1, erişkinlerde 9/1’dir. Çocukluk yaş grubunda hastalık pubertenin başlangıcında ve orta dönemlerinde sık görülür. Dört yaş altı grupta nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında rapor edilmiş olgular bulunmaktadır. Adolesan dönemdeki guatrların %40’ını kronik otoimmün tiroidit oluşturmaktadır.¹²³

Diyabetes mellituslu çocuklar arasında antitiroid antikor pozitifliği %20 saptanırken %5’inde TSH yüksek bulunmuştur. Kronik otoimmün tiroid hastalığının HLA sistemiyle yakın ilgisi vardır. Hastalarda HLA DR5 varlığı 3 kat fazladır. HLA DR3 ve HLA DR8’le birlikte olduğu zaman atrofik tiroidit olma olasılığı yüksektir. Değişik toplumlarda DR3, DQ7, DR4 gibi haplotiplerin otoimmün tiroiditle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik otoimmün tiroiditin kadınlarda sıklıkla görülmesi seks hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte yaşlı kadınlarda daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir baskın faktör olmadığını göstermektedir. Stres sonucunda artan kortizol düzeylerinin immün baskılama ve takiben immün hiperaktivite ile hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir.¹²³

Kronik otoimmün tiroiditin çocukluk ve adölesan yaş grubundaki ilk klinik bulguları guatr ile birlikte ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm ve guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Hastalar genellikle asemptomatik büyümüş bir tiroid beziyle başvurur. Genellikle palpasyonda lastik kıvamında yüzeysel düzensiz ve ağrısızdır. Guatr diffüz olarak büyümüş olabileceği gibi tiroidde tek veya multipl nodüller saptanabilir. Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır. Hashimoto Tiroiditinde guatr nedeni tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonuna bağlı olabilir.

Çocukluk çağında guatr ve edinilmiş hipotiroidinin en sık nedeni olan Hashimoto Tiroiditi büyüme geriliğine ve okul performansında azalmaya neden olabilir.¹²³

Kronik otoimmün tiroidit tanısı serumdaki tiroid hormon, TSH ve antitiroid antikor düzeyleri ile konur. Subklinik veya aşikar hipotiroidizmde TSH düzeyi yüksektir. Buna karşın subklinik hipotiroidizmde serbest T4 düzeyi normal, aşikar hipotiroidizmde düşüktür. Hastalığın başında hasar görmüş tiroid bezinden T4, T3 deşarjıyla ortaya çıkan hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış, tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Ancak çocukluk çağında, olguların TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir. Etkilenen hastalarda ATG, ATPO ve nontiroglobulin kolloid antijenine karşı otoantikorlar saptanır. Olguların %20-50'sinde ATG pozitifliği, %90'ında ise ATPO pozitifliği saptanır.¹²³

Otoimmün tiroid hastalığının beş karakteristik bulgusu vardır :

- 1-Tiroid bezi büyümüş , sert ve %80-90 oranında yumrulu ele gelir.
- 2- %95-98'inde ATG, ATPO pozitiflik verir.
- 3- Tiroid sintigrafisi %60-80 oranında benekli görünüm verir.
- 4- Perklorat kovma testi (oral potasyum klorat verilmesi ile anormal radyoaktivite artışı) %60-70 oranında pozitifdir.
- 5-Hastaların %30-40'ında düşük serbest T4 ile normal veya normale yakın serbest T3 değerleri bulunur. TSH değeri yüksek olup TRH cevabı artmıştır.¹²³

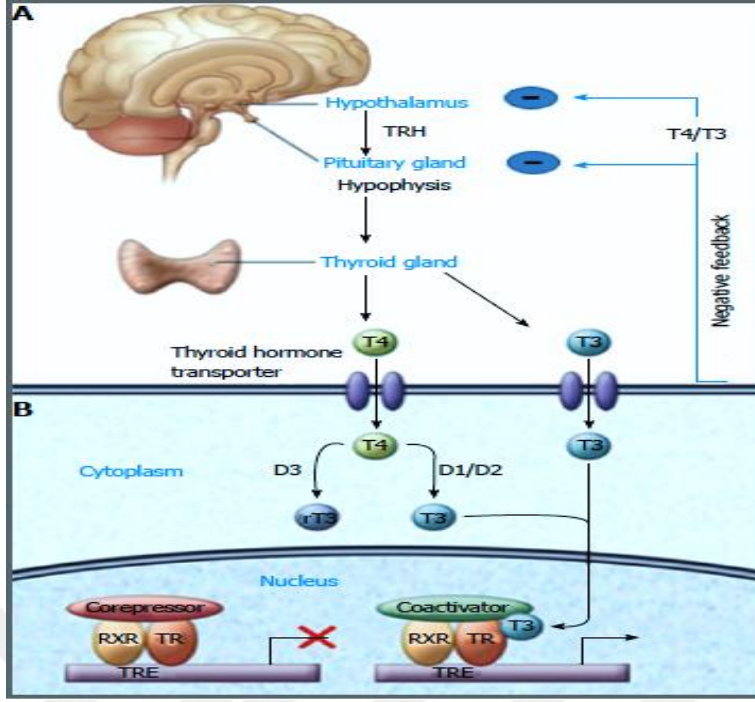
Otoimmün tiroiditlerin ultrasonografik incelenmesinde hipoekojen patern gösteren büyümüş tiroid bezi saptanır. Otoimmün tiroiditli hastalarda aşikar hipotiroidizm gelişmişse mutlaka tiroid hormonlarıyla tedavi edilmelidir. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlar içinde tutmayı sağlayan miktar olmalıdır.¹²³

Subklinik hipotiroidizmde ise tedavi tartışmalıdır. Hastaların remisyona girerek ötiroidizm gelişme olasılığı vardır. Ancak birçok çocuk endokrinoloji uzmanı normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla çocukluk döneminde subklinik hipotiroidizmi tedavi etme eğilimindedir. Subklinik hipotiroidizimli hastaların izleminde puberte tamamlanınca tedavi kesilerek tiroid fonksiyonları yeniden gözden geçirilmelidir. Ötiroidizmi ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Küçük guatrı olan asemptomatik hastalarda tedavi gerekmez. Çok büyük guatrı olan hastalara TSH'ı

baskılayacak dozlarda tedavi uygulanabilir. Cerrahi, tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan hastalarda kullanılacak tedavi seçeneğidir.¹²³

2.5. TİROİD VE MEME KANSERİ

Meme dokusunun gelişmesi ve büyümesi için östrojen, progesteron, prolaktin, adrenal steroidler, insülin, büyüme hormonu ve tiroid hormonları gibi birtakım hormonlara ihtiyacı vardır. Östrojen normal meme dokusunda kuvvetli bir mitojen etki gösterirken tiroid hormonları normal meme dokusunun farklılaşmasına katkıda bulunarak lobüler büyümeyi stimüle etmektedir. Tiroid hormonları ve östrojen biyolojik aktivitesini yalnızca nükleer reseptör üst ailesine mensup tiroid hormon reseptörü ve östrojen reseptörü ekspresyonu yapan hücreler tarafından gösterilmektedir. Bu reseptörler, hormon reseptör kompleksi vasıtasıyla DNA'daki spesifik bölgelere yerleşerek spesifik genlerin ekspresyonunun artmasına ya da baskılanmasına sebep olur ve böylece ortak bir etki mekanizması oluştururlar. Tiroid hormon etkisinin uyarısının oluşmasını sağlayan nükleotid bazlarının konsensus sekansının protein bağlayan "half site" bölgeleri ile östrojen etkisinin uyarısını sağlayan protein bağlayan "half site" bölgeleri aynıdır. Bu etki tiroid hormon reseptörünün hem kendi yanıt elemanlarına hem de östrojen reseptör yanıt elemanlarına bağlanması ile gösterilmiştir. Hem TR'nin hem de ER'nin farklı izoformları mevcuttur ve çeşitli kombinasyonlar yapabilmektedir ayrıca TR ve ER izoformları farklı transkripsiyonel sonlanma noktasını izleyebilmektedir. TR'nin farklı genler tarafından kodlanan dört adet subtipi vardır, TR α 1, α 2, β 1, ve β 2. Farklı genlerden kaynaklanan iki adet ER izoformu da omurgalılarda bulunmaktadır. Meme kanserinin gelişmesi ile E2 ilişkili bulunmuştur. Meme kanserlerinin yaklaşık üçte birinin büyümesi E2 bağımlı olup, malign meme dokusundaki E2 konsantrasyonu, hormon bağımlı olan kanserler için belirteç niteliğindedir. Birçok çalışma meme kanserli hastalara tiroid hastalığının da eşlik ettiğini gösterse de, yapılan diğer çalışmalarda herhangi bir bağlantı bulunamamıştır.¹²⁴



Şekil 5: Tiroid Hormonları Sinyal İletim Mekanizması

Tiroid hormonlarının meme epitelyumunun farklılaşması ve gelişmesinde de oldukça önemli rolü bulunmaktadır, tiroid hormonları bu rolünü meme dokusunda bulunan tiroid hormon reseptörü ile gerçekleştirmektedir. Tiroid hormonlarının etkisini oluşturan reseptörlerin nükleotid bazlarının sekansı ile östrojen reseptörü (ER) sekansı benzerlik göstermektedir. Bu benzerlikten dolayı tiroid hormonları östrojen reseptörüne bağlanarak östrojen benzeri etki göstermekte ve lobüler büyümeyi ve farklılaşmayı arttırmaktadır. Post-menopozal ve pre-menopozal dönemde aşırı miktarda üretilen tiroid hormonlarının, aşırı lobüler büyümeyi uyararak meme kanseri oluşumuna katkıda bulunması yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir. Özellikle post-menopozal dönemde östrojen yokluğuna bağlı olarak östrojen reseptörü, çok az miktarlarda bile artan T3 tarafından uyarılmakta ve tiroid hormonları, mitojenik etkilerini meme epitelyumunda göstermektedir. Aşırı proliferasyona bağlı olarak meme kanseri gelişme riski ve oranı da artmakta ayrıca ileri dönemlerde T3 hormonu metastaz oluşumuna da katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, hipertiroidizm ve hipotiroidizm ile meme kanseri arasındaki ilişki gösterilse de, meme kanseri oluşumuna daha çok hipertiroidizm eşlik etmektedir. Ayrıca yüksek tiroid hormon seviyeleri hücrelerin birbirine olan temasını engelleyerek bölünmenin devam etmesini de sağlamaktadır.¹⁻³

Tiroid otoantikörlerinde meme kanseri ile ilişkileri birçok yayında ortaya konulmuştur. Özellikle tiroid peroksidaz antikörlerinin meme kanseri ile bağlantısı yapılan çalışmalarda belirtilmiş ve meme kanserli hastalarda tiroid otoantikör pozitifliğinin olumlu bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Tiroid bezinde bulunan TPO ile meme dokusunda bulunan laktoperoksidaz LPO aynı aileye mensup enzimlerdir. Buradan yola çıkan araştırmacılar benzer reseptörleri kullandıklarını söylemişler ve ATPO artışına bağlı olarak meme kanserinin önemli prognostik parametreleri olan aksiller lenf nodu durumu ve tümör boyutu hakkında bilgi sahibi olunabileceğini bildirmişlerdir. Hatta yapılan bir çalışmada tiroid otoimmünesinin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında aksiller tutulum oranı ve Ki-67 proliferasyon indeksi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç, tiroid otoimmünesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca toksik olmayan guatr sıklığı ve ATPO yüksekliği sağlıklı gönüllüler ile kıyaslandığında meme kanserli hastalarda iki kat daha fazla bulunmaktadır. Araştırmacılar meme kanserli hastalarda ATPO yüksekliğinin iyi prognoza işaret olduğunu ve tümör metastazını engellediğini bildirmişlerdir.¹

2.6. D VİTAMİNİ

VitD esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. VitD ihtiyacının %95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. VitD'nin deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D₃), besinlerle alınan formu ergokalsiferoldür (vitamin D₂).¹²⁵

Diyet ve deriden elde edilen VitD dolaşıma geçer. Dolaşımda VitD bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D₃)'ye dönüşür. 25(OH)D₃ böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e (1,25(OH)₂D₃) dönüşür. Böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzimi PTH tarafından kontrol edilir. Böbrekte üretilen 1,25(OH)₂D₃, plazma paratiroid hormon (PTH) düzeylerini, serum kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) düzeylerini regüle eder. Renal ve intestinal Ca ve P absorpsiyonu 1,25(OH)₂D₃ tarafından artırılır. 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃, 24-hidroksilaz enzimi ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Osteoblast ve osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), kalsiyum mobilizasyonu için artmış olan PTH ve 1-alfa

hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)₂D₃ sentezini baskılar. Ayrıca FGF-23, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır.¹²⁶

Böbrek dışı dokularda da 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25(OH)D₃'den aktif VitD sentezi gerçekleşmektedir. VitD'nin reseptör düzeyindeki etkisi aktif VitD sayesinde olur. Bu etki diğer steroid hormonlardaki gibi ya direkt olarak (saatler veya günler içinde) nükleer VitD reseptörü (VDR) üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) veya daha kısa sürede gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden iyonların Ca, klor (Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz, MAP kinaz) aktive ederek (non genomik etki) gerçekleşmektedir.³ Dolaşımdaki aktif VitD hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçerek nükleusa ulaşır. Orada VDR'ye bağlanır. Daha sonra bu kompleks retinoik asit X reseptörü (RXR)'ne ve ondan sonra DNA üzerinde bulunan VitD cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucu hedef gende DNA transkripsiyonu gerçekleşir. Bu aktivite koaktivatör ve koreseptörlerle kontrol edilir. Diğer yandan aktif VitD plazma membran reseptörüne bağlanarak cAMP veya MAP gibi ikinci habercileri aktive ederek ve voltaj bağımlı Ca ve Cl kanallarını açarak vasküler düz kaslar, bağırsaklar, pankreas beta hücreleri ve monositler üzerinde de etkili olmaktadır.¹²⁶

2.6.1. Vitamin D Reseptörü (VDR)

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. VDR'nin yapısında aktif VitD'nin bağlandığı ligand bağlayıcı bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmaklı çıkıntı yapan bölge ve bunları stabil halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. VDR renal hücreler dışında 30'dan fazla dokuda (endotel, miyokard, deri, düz kas, akciğer, beyin, prostat, kolon, meme, monosit ve makrofajlar.. vb) gösterilmiştir.¹²⁶

2.6.2. Vitamin D Eksikliği ve Vitamin D'nin Diğer Etkileri

25(OH)D₃, VitD düzeyini gösteren en iyi belirteçdir. 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/mL ise VitD yeterliliği olarak kabul edilir. 25(OH)D₃ düzeyi >150 ng/mL olduğu durumda ise VitD intoksikasyonu söz konusudur.¹²⁷

VitD'nin vücutta bilinen klasik etkilenin yanı sıra klasik olmayan etkileride 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi.¹²⁶

Aktif VitD normal kemik mineral dengesinin sürdürülmesinde ve insülin sekresyonunda önemli rol oynar. Aktif VitD, PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe eder, paratiroid bezinin proliferasyonunu önler. Aktif VitD'nin bu etkisi, böbrek yetmezlikli hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kontrolünde VitD ve analoglarının kullanımını sağlar. Aktif VitD etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte insülin sekresyonunu stimüle eder. VDR ve kalbindin-D pankreas β hücrelerinde saptanmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda kalbindin-D'nin intraselüler kalsiyumu düzenleyerek insülin salınımını modüle edebileceği gösterilmiştir. Aktif VitD, mekanizması bilinmemekle birlikte FGF-23'ün kemiklerdeki üretimini artırır. FGF- 23 böbreklerde aktif VitD sentezini inhibe eder. FGF-23'ün aşırı ekspresyonu düşük aktif VitD düzeyleri ile birlikte osteomalaziye ve hipofosfatemiye neden olur.¹²⁶

25(OH)D₃ vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Aktif 25(OH)D₃ vitamininin makrofajların ve doğal öldürücü hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25(OH)D₃ vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. VitD hem doğal hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Örneğin tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara VitD eksikliği eşlik etmektedir. Aktif VitD monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobial peptid katelisinidin üretiminin aktif VitD tarafından artırıldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda VitD'nin Th2 hücrelerini uyarak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th1 ve TH17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL- 3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif VitD, B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını geri çevirir, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder.¹²⁶

Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif VitD'nin keratinosit proliferasyonunu inhibe ve diferansiyasyonu ise stimüle ettiği gösterilmiştir. Aktif VitD psöriazisli hastalarda lezyonları ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Bu hastalarda aktif VitD'nin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalandığı

bildirilmiştir.¹²⁶ İnvitro hücre kültürü, invivo hayvan çalışmalarında aktif VitD hücre diferansiyasyonunu arttırdığı, kanser hücre proliferasyonunu önlediği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif VitD VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri düzenleyerek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹²⁸⁻¹³⁰

2.7. D VİTAMİNİ VE KANSER

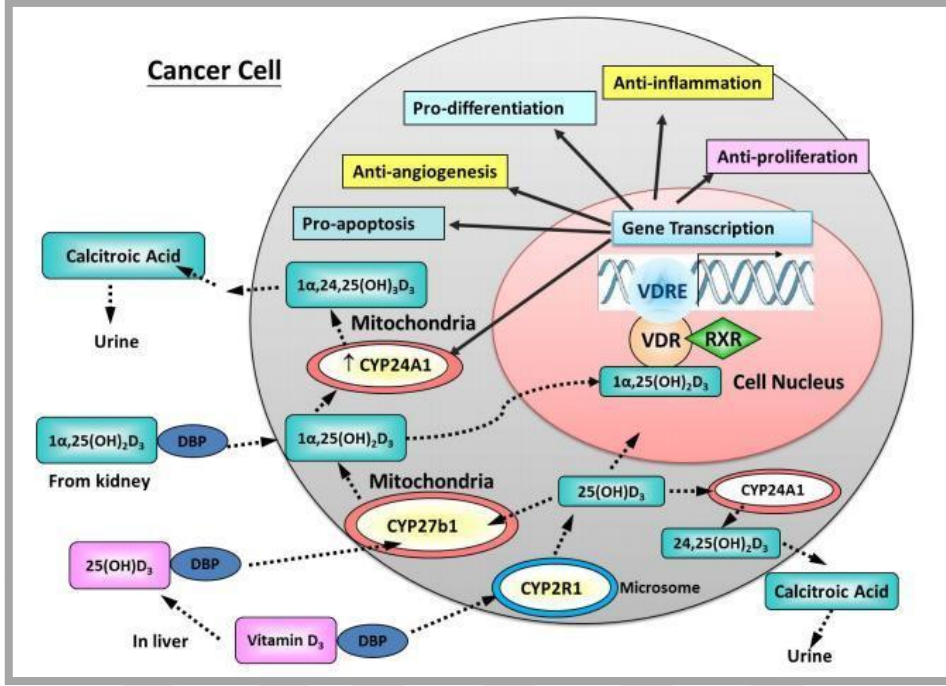
Kanser araştırmalarında güneş ışığıının, deri kaynaklı olmayan kanserlerin oluşunu inhibe etme olasılığı ilk defa, 1936 yılında "sıcak gündem" olarak ortaya çıkması, Amerikalı denizcilerde, derinin güneşe fazla maruziyetiyle deri kanserlerinin fazla, fakat diğer tip kanserlerin az görüldüğüünün fark edilmesiyle olmuştur. Bu gözlem nedeniyle deri kanserlerinin, diğer tip kanserlere karşı göreceli bir bağışıklık yarattığı ileri sürülmüş, dolayısıyla, kolaylıkla saptanabilecek deri kanserlerinin oluşturularak, kolaylıkla tespit ve tedavi edilemeyecek diğer kanserlere karşı, adeta bir aşılanma olayı yaratılması önerilmiştir. Daha sonraları 1941 yılında UVR ışınlarına maruziyet ile deri dışı kanserlerin oluşumu ve mortalite arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Birçok gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanseri ile UVR'ye maruziyet (solar radyasyon ve VitD durumu) arasındaki ilişkiyi gözden geçirmiştir, 1990'lı yıllarda VitD'nin, diferansiye prostat fenotipi hücrelerinin kalıcılığını sağladığı ve VitD yoksunluğunun, subklinik seyreden prostat kanserinin ilerlemesine katkıda bulunduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Bu fikir, prostat kanserinin, VitD eksikliğinin de sık görüldüğü ileri yaş, siyah ırk ve kuzey enlemlerinde yaşayanlarda sıklıkla görülmeleri nedeniyle olmuştur. Buna karşılık, Japonlar dünyada en yüksek kan VitD düzeyine sahip millet olmakla birlikte Japonya'da prostat kanseri sık görülmemektedir. Geniş seroepidemiyolojik çalışmalar ile güneşe maruziyet çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, ViD yetmezliği ile prostat kanserlerinin, nedensel olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Prostat hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃ yapımının mümkün olduğu gösterildiğinde, 25(OH)D₃'ün, prostat hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlediği düşünölmüştür. Yüksek yerlerde yaşayanlarla, siyah ırktan olanlardaki prostat kanserine bağlı mortalitenin fazlalığı bu şekilde açıklanabilir. Prostat epitel hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalar, 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃'ün, hücre sayılarını ve büyümesini, doz ve zamana bağlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir. Bu deneylerde kullanılan 25(OH)D₃ düzeyleri, insanlardaki normal fizyolojik sınırlar içerisindeki

düzeylelerdeydi. Dolayısıyla daha önceleri çok az biyolojik aktivitesi olduğu düşünölen 25(OH)D₃'ün prostat hücreleri tarafından lokal olarak 1- α -hidroksilaz enzimi eksprese etmeleri ile güçlü antiproliferatif bir hormon haline geldiği gösterilmiş oluyordu. Sonuçta prostat kanseri hem lokal hem de sistemik 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinden etkilenir. Bu veriler, prostat kanserinin 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinden çok 25(OH)D₃ düzeyleri ile ilgili olabileceğini düşöndürmektedir ki 25(OH)D₃ düzeyleri güneş maruziyet ile ilgilidir.¹³¹

Yüksek rakımda yaşayanlarda Hodgkin lenfoması, kolon, pankreas, prostat, over, meme ve diğer kanserlere yakalanma riski artmış olduğu ve buralarda yaşayanlarda kanserden ölme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, 25(OH)D₃ düzeylerinin 20 ng/mL'nin altına indiğinde kolon, pankreas, prostat, meme kanseri insidansının %30-50'lere çıktığı ve bu kanserlere bağlı mortalitenin bu hastalarda arttığını göstermiştir.¹³¹

1,25(OH)₂D₃ düzeyleri ile böyle bir ilişki saptanmamıştır. VitD alımı ile erkeklerde kolorektal kanser arasında bir ilişki vardır ve risk VitD alımı arttıkça azalmaktadır. VitD ve kalsiyumun diyetle alımının her türlü kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Çocuklar ve genç erişkinlerde gün ışığına fazla maruz kalanlarda non-Hodgkin lenfoma hastalığı riski %40 azalmış bulunmuştur. Aynı şekilde, malign melanom da gün ışığına maruziyetleri en az olanlarda ölüm riski, gün ışığı maruziyet yüksek olanlara göre daha fazladır. Her iki cinste de minimum gün ışığına maruz kalanlarda kanserden ölme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹³¹

Yukarıda daha önce belirtildiği üzere, VitD proinflamatuvar yanıtların güçlü bir inhibitörüdür, VitD'nin inflamatuvar yanıtlardaki inhibitör etkileri, VitD ile lökosit telomer dinamikleri (uzunluk ve yıpranma hızları) arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu inhibitör etki nedeniyle lökositlerin döngüsünü azaltır. VitD konsantrasyonlarının, lökositlerde telomer yıpranma hızını yavaşlatıp uzunluklarındaki kısalmayı engelleyip engellemediği, diyetdeki VitD konsantrasyonlarının artırılması ile araştırılmış, daha uzun lökosit telomerleri idamesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Bu bilimsel veri VitD'nin yaşlanmayı geciktirebileceği ve yaşamı uzatabileceği ve/veya yaşlılıkla ilgili hastalıkları veya durumları geciktirebileceği şeklinde basit olarak ifade edilebilir.¹³¹



Şekil 6: D Vitamini ve Kanser İlişkisi

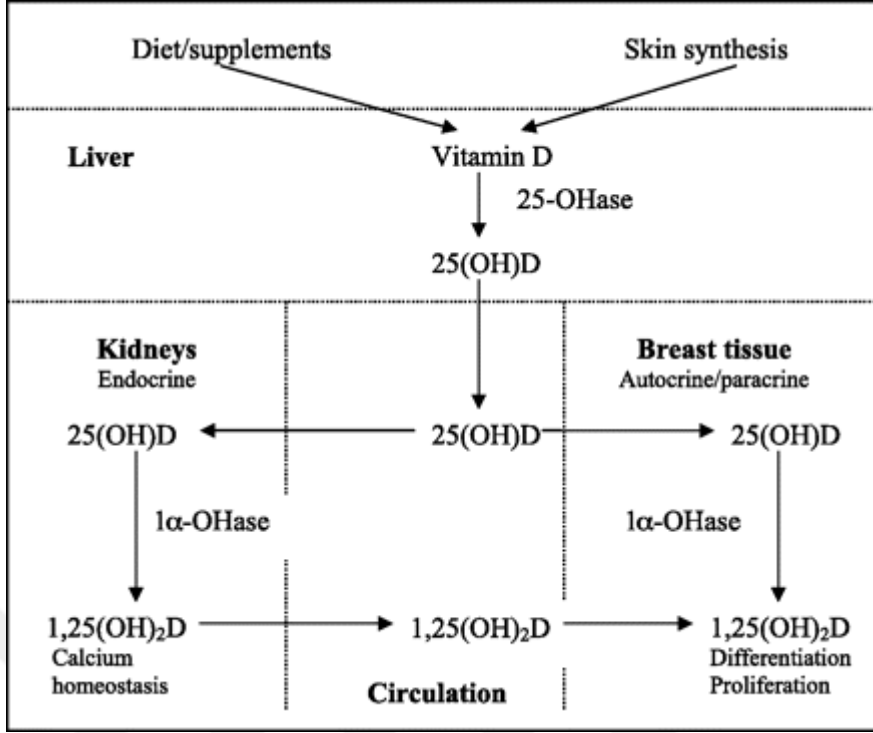
2.7.1. D Vitamini ve Meme Kanseri

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında görülen kanser çeşitleri arasında ilk sırayı almaktadır. 1999 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de ilk on kanser arasında meme kanseri %24.1 ile ilk sırayı almaktadır.¹⁶

Avrupalı kadınlar arasında, tüm kanser çeşitlerinin %13.5’ni oluşturmaktadır ve görülme sıklığı açısından dünyada akciğer kanserinden sonra görülme sıklığı en yüksek olan kanser çeşididir.³²

Meme kanserinde yaşam süresini belirleyen en önemli faktör, erken teşhis, kanserin metastaz yapıp yapmadığı, metastaz var ise hangi bölgeye metastaz yaptığıdır. VitD eksikliğinin meme kanserli hastalarda cerrahi operasyon öncesi kötü prognoz göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Hastalığın nüksü ve 25(OH)D₃ seviyesi karşılaştırıldığında, düşük 25(OH)D₃ için artan riskin olduğu bildirilmiştir.¹³² Yapılan çalışmalara göre, ortalama hasta yaşı 48.7 olan ve serum 25(OH)D₃ seviyesi ortalama 31 ng/mL olan hasta grubunda (n=310) bulunan sonuçlara göre;

75 hastada 25(OH)D₃ seviyesi 20 ng/mL’den düşük olup, VitD yetersizliği, 95 hastada 20–29 ng/mL arasında olup, VitD eksikliği, 140 hastada 30–150 ng/mL arasında olup, bu düzeyin VitD için yeterli olduğu bildirilmiştir.¹³²



Şekil 7: D Vitamini Meme Dokusu Üzerindeki Etkileri

1,25(OH)₂D₃'nin meme kanserli hücrelerinin farklılaşması için antiproliferatif etkisi olduğu belirtilmiştir. 1,25(OH)₂D₃ bu etkisini, hücre siklusunu durdurarak veya apoptozis ile gerçekleştirmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmalara göre, VitD ve VDR polimorfizmi arasında sıkı bir ilişki vardır. VitD'nin hedef hücrelerdeki etkilerini gösterebilmesi için VDR'ye ihtiyacı vardır. VDR hem sitoplazmada hem de çekirdekte bulunmaktadır. VitD, çekirdekte bulunan VDR ile transkripsiyonu düzenleyici etki oluşturmakta ve bu etkisi aracılığı ile hücre büyümesi ve hücre farklılaşması üzerinde etki göstermektedir.¹³²

Yapılan başka bir çalışma sonucunda, preklinikte VitD'nin 200 gen ile etkileştiği gözlemlenmiştir. Bu çalışma esnasında, makrofaj ve kanser hücrelerinin terminal farklılaşması, anjiyogenez ve apoptozis ve hücre proliferasyonu ile etkilendiği gözlemlenmiştir. Meme kanseri ve VDR gen polimorfizmi arasında %80 oranında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişkininden yola çıkarak VDR gen polimorfizmi olanlarda meme kanseri yüzünden sağ kalım oranının düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Yaşamı boyunca yeterli VitD alan kişilerin, ileride meme kanserine yakalanma olasılığının bulunduğu tespit edilmiştir.¹³²

Diğer bir çalışmaya göre, kalsitriolün anti-proliferatif etkisinin meme kanseri hücreleri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu etkinin, meme kanseri hücrelerinde tümör anjiyogenezi ve metastaz üzerinde inhibe edici etkilerinin olduğu gözlemlenmiş ve meme kanseri hücrelerinin gelişimini engellediği gözlemlenmiştir.¹³²

VDR, 1,25(OH)₂D₃ ile birlikte epiteliyal meme hücrelerinde büyümeyi inhibe etmektedir ve farklılaşmayı sağlamaktadır. Buna yönelik yapılan bir çalışmada, fare meme VitD ve aktif metabolitinin gebelik ve laktasyon döneminde en yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur ve meme bezlerinde 1,25(OH)₂D₃'ün VDR ile birlikte hücre büyüme regülasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ancak meme bezlerindeki VDR ve CYP27B1 enziminin bu etkisinin kanser gelişimi sırasında ortaya çıktığı ve tümör baskılayıcı özelliklere katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir.¹⁴²

Meme kanserli hastalar üzerinde 10 yıllık takipli bir çalışmada, VitD ve meme kanseri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve 2871 meme kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Diyet veya ek alınan VitD ile meme kanseri arasında ilişki kurulamamış ancak yüksek düzeyde güneş ışığı alan bölgelerde yaşayan postmenapozal kadınlarda diyet veya ek alınan VitD'nin kadınlarda meme kanseri oluşumunu riskini azalttığı belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda, güneş ışığı, diyet veya takviye VitD alımının meme kanserini önleyebileceğini ancak takviye almayan ve kuzey enlemlerde yaşayan postmenapozal kadınlarda, güneş ışığına maruziyetin yeterli düzeyde olmaması sebebiyle VitD üretiminin meme kanserini önlemede yetersiz kalacağı ve meme kanseri riskinin artacağı kanısına varılmıştır.¹⁴¹

Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada VDR düzeyleri araştırılmış, benign lezyonlarda VDR seviyelerin yüksek olduğu (%93,5) ve invaziv tümörlerde VDR ekspresyonu azaldığı (%56,2) bulunmuştur. Ayrıca meme kanserlerinde VDR düzeylerinin yüksekliği ile östrojen reseptörü pozitifliğinin ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹³²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında İstanbul Beyoğlu Kamu Hastaneler Birliği Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine başvurmuş histopatolojik olarak meme kanseri teşhisi almış 90 hasta ve 90 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol

grubu yaş eşleşmeli olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan alınan kan numuneleri Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan 12/04/2016 tarihinde 1144 numaralı belge ile bilimsel olarak etik onay alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınacak Hasta Grubunun Belirlenmesi

Histopatolojik olarak meme kanseri teşhisi almış ve hiç neoadjuvan kemoterapi almamış olan hastaların meme dokusundaki kitleden "tru-cutt" biyopsi örneği alınıp patolojik olarak incelemesi yapıldıktan sonra meme kanseri teşhisi konulmuştur. Ayrıca hastaların geçmişe ait tiroid hastalığı ile ilgili bir tedavi ve operasyon hikayesi (mastektomi hariç) bulunmamaktadır. Kontrol grubu, ailesinde ve kendisinde herhangi bir meme kanseri hikayesi olmayan, meme muayesinde herhangi bir kitleye rastlanmayan, ayrıca tiroid tedavisi almayan ve tiroid operasyonu geçirmeyen sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Histopatolojik olarak meme kanseri teşhisi alan
- Neoadjuvan kemoterapi almamış olan
- Tiroid ameliyatı geçirmemiş olmak ve tiroid replasman tedavisi almamış olan
- Bilgilendirilmiş onay formunu dolduran hastalar.

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- Son bir ay içinde mastektomi geçiren
- Neoadjuvan kemoterapi alan
- D vitamini takviyesi kullanan hastalar.

3.2. Kan Alma ve Serum Hazırlama

Çalışmamızda meme kanserli hastalardan ve kontrol grubundan alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak 1,5 cc'lik kapaklı şeffaf tüplere konulup etiketlendi ve analiz gününe kadar -80° derecede muhafaza edilmiştir. Çalışma günü -80°C'den çıkarılan numuneler önce -40°C'de sonra -20°C'de

ardından 2-8°C’de bir süre bekletildikten sonra çıkarılıp oda ısısına gelmesi sağlanarak testlerin analizi gerçekleştirilmiştir.

3.3. DENEYLER

Kullanılan Reaktifler:

Çalışmamızda aşağıda sıralanan reaktifler kullanılmıştır:

-FT3 Roche Reaktif Kit

-FT4 Roche Reaktif Kit

-TSH Roche Reaktif Kit

-ATPO Roche Reaktif Kit

-ATG Roche Reagent Kit

- TG Roche Reagent Kit

-CA 15-3 Roche Reaktif Kit

-VitD Roche Reaktif Kit

3.3.1. Kullanılan Yöntemler:

Tiroid Fonksiyon Testleri (FT3, FT4, TSH), Tiroid Antikorları (ATPO, ATG) TG, CA 15-3 ve VitD düzeyleri, ECLIA (Elektro-Kemilüminesans Assay) yöntemi ile Roche Diagnostics (İsviçre) Cobas 602 immünoassay cihazında çalışılmış ve orijinal Roche Kit’leri kullanılmıştır.

4. VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U test ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları ki kare analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors Significance Correction) ile test edildi. Korelasyon için “Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında

Pearson Korelasyon Analizi, parametrik test koşulu sağlanamadığında ise Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi.

5. BULGULAR

Yaptığımız istatistiksel analiz sonucunda sağlıklı kontrol grubundaki ve meme kanserli hasta grubunda yapılan ölçümlere ait ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve istatistiksel anlamlılık seviyesinin değerlendirildiği 'p' değerleri tablolarda gösterilmiştir. Kontrol grubu seçilirken, meme kanserli hasta grubuna yaş olarak yakın sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. (Tablo:5)

5.1. Meme Kanserli Hasta Grubu ve Sağlıklı Gönüllü Hasta Ölçüm Sonuçları

Tablo 5: Hasta Grubu ve Kontrol Yaş Ortalamaları

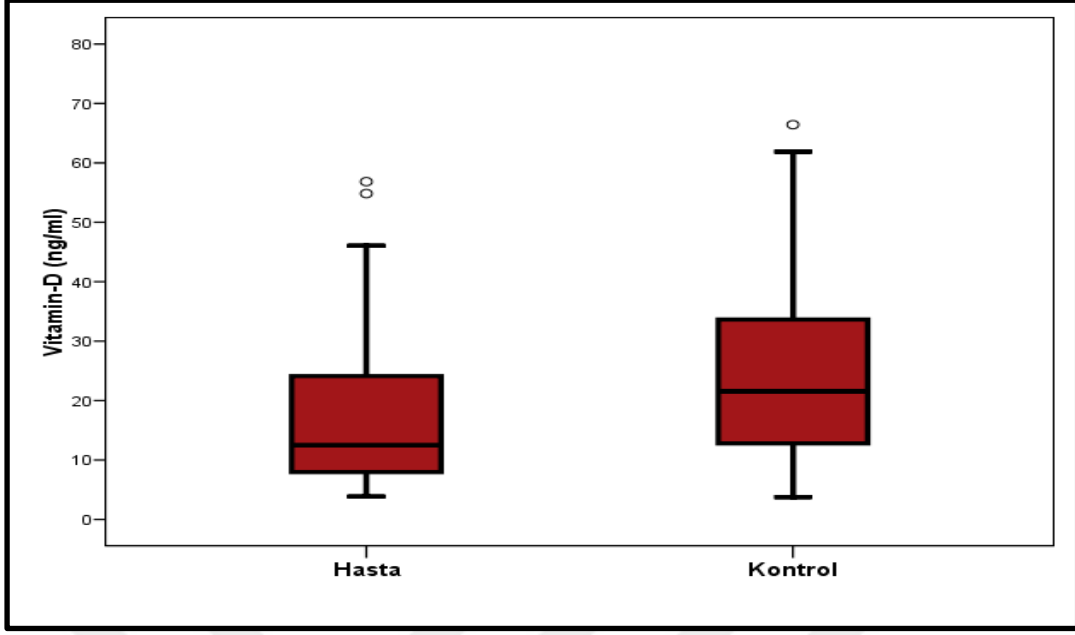
	Gruplar				p- değeri
	Hasta (n=90)		Kontrol (n=90)		
	Median	IQR	Median	IQR	
Yaş (yıl)	52,5	47-59	52,5	47-59	0,823

IQR: Inter Qaurtil Range (Çeyrekler açıklığı)

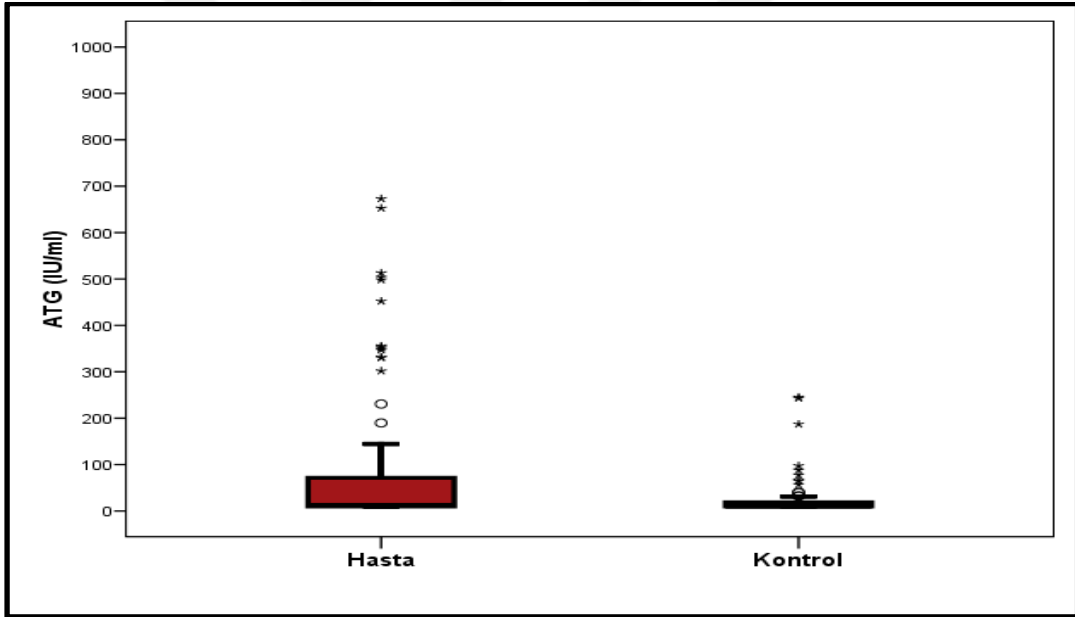
Tablo6: Hasta ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları

	Gruplar				
	Kontrol (n=90)		Hasta (n=90)		p-değeri
	Median	IQR	Median	IQR	
VitD (ng/ml)	21,5	12,6-33,9	12,5	8,0-24,5	<0,001
ATG (IU/ml)	10,1	10,0-19,0	21,6	13,0-92,0	<0,001
ATPO (IU/ml)	10,8	9,0-13,4	9,7	7,6-17,3	0,433
FT3 (pg/ml)	3,15	2,84-3,36	3,20	2,99-3,45	0,152
FT4 (ng/dL)	1,23	1,10-1,37	1,23	1,07-1,31	0,216
TG (ng/ml)	15,7	6,9-25,1	11,7	5,3-25,2	0,181
TSH (IU/mL)	1,87	1,33-2,65	1,98	1,27-3,23	0,496
CA-15.3 (U/mL)	16,2	12,2-21,2	18,0	12,0-25,0	0,193

VitD: Vitamin D, ATG: Anti Tiroglobulin Antikoru, ATPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru, FT3: Serbest Triiyodotironin, FT4: Serbest Tiroksin, TG: Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon; IQR: Inter Qaurtil Range (Çeyrekler açıklığı)



Şekil 8: Hasta ve Kontrol Grubunun VitD Sonuçlarının Kutu-Bıyık Grafiği



Şekil 9: Hasta ve Kontrol Grubunun ATG Sonuçlarının Kutu-Bıyık Grafiği

Tablo 7 : Testlerin Laboratuvar Sınırlarına Göre Oranları

		Gruplar				p
		Hasta (n=90)		Kontrol (n=90)		
		n	%	n	%	
Vitamin D	<20	62	68,9	40	47,0	<0,001*
	20 ve üstü	28	31,1	50	53,0	
ATG	>115	17	18,9	3	3,0	0,001*
	0-115	73	81,1	87	97,0	
ATPO	>35	19	21,1	3	3,0	<0,001*
	0-35	71	78,9	87	97,0	
FT3	>4,42	1	1,0	0	0,0	0,289
	1,64-4,42	89	99,0	90	100,0	
FT4	<0,8	1	1,0	0	0,0	0,227
	>1,67	3	3,3	1	1,0	
	0,8-1,67	86	95,7	89	99,0	
TG	<1,4	7	7,8	0	0,0	0,001*
	>78	6	6,7	1	1,0	
	1,4-78	77	85,5	89	99,0	
TSH	<0,27	3	3,3	0	0,0	0,002*
	>4,2	12	13,3	3	3,0	
	0,27-4,2	75	83,4	87	97,0	
CA15-3	>25	20	22,2	8	9,0	0,005*
	25 ve altı	70	77,8	82	91,0	

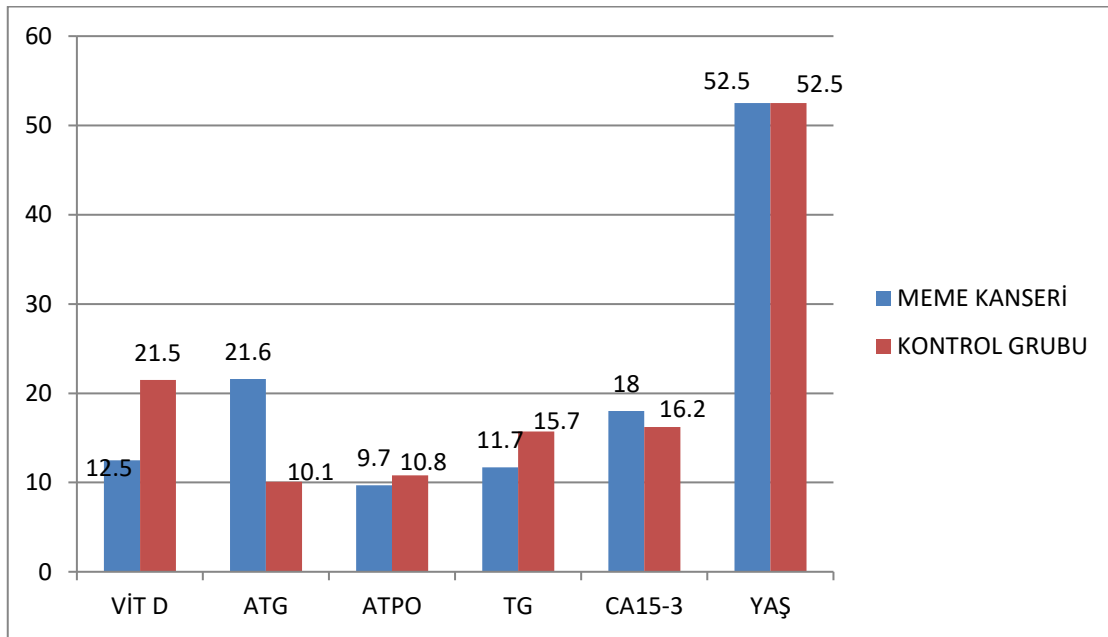
*alfa anlamlılık seviyesi <0,05 olarak kabul edildi. VitD: Vitamin D, ATG: Anti Tiroglobulin Antikoru, ATPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru, FT3: Serbest Triiyodotironin, FT4: Serbest Tiroksin, TG: Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Tablo 8: Grupların Toplam ve Kendi Aralarındaki Korelasyonları

		VİTD		ATG		ATPO		FT3		FT4		TG		TSH	
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Tüm grup	ATG	-0,092	0,200												
	ATPO	-0,072	0,315	0,367	<0,001										
	FT3	-0,166	0,019	-0,072	0,310	-0,009	0,900								
	FT4	0,280	<0,001	-0,007	0,923	-0,102	0,152	0,029	0,683						
	TG	-0,147	0,038	-0,168	0,018	0,093	0,195	0,031	0,670	-0,057	0,426				
	TSH	0,028	0,694	0,238	0,001	0,079	0,269	-0,174	0,015	-0,250	<0,001	0,003	0,971		
	CA-15.3	0,042	0,553	0,084	0,240	-0,015	0,834	-0,030	0,673	-0,005	0,949	-0,051	0,478	0,128	0,073
Hasta	ATG	0,049	0,632												
	ATPO	-0,083	0,419	0,392	<0,001										
	FT3	-0,120	0,238	-0,168	0,099	0,061	0,552								
	FT4	0,205	0,043	0,028	0,782	-0,181	0,075	0,006	0,957						
	TG	-0,287	0,004	-0,135	0,184	0,203	0,045	0,070	0,496	-0,187	0,065				
	TSH	0,060	0,560	0,318	0,001	0,185	0,069	-0,235	0,020	-0,365	<0,001	-0,051	0,621		
	CA-15.3	0,157	0,124	0,116	0,255	0,011	0,917	0,007	0,947	0,115	0,258	-0,047	0,643	0,105	0,305
Kontrol	ATG	-0,137	0,173												
	ATPO	-0,136	0,179	0,354	<0,001										
	FT3	-0,125	0,215	-0,040	0,690	-0,082	0,417								
	FT4	0,331	0,001	-0,008	0,934	-0,042	0,678	0,040	0,690						
	TG	-0,040	0,690	-0,186	0,064	-0,086	0,398	0,001	0,990	0,081	0,422				
	TSH	0,000	0,998	0,140	0,166	-0,132	0,191	-0,100	0,324	-0,118	0,242	0,076	0,453		
	CA-15.3	-0,020	0,845	-0,011	0,916	-0,069	0,494	-0,115	0,256	-0,100	0,321	-0,018	0,861	0,137	0,174

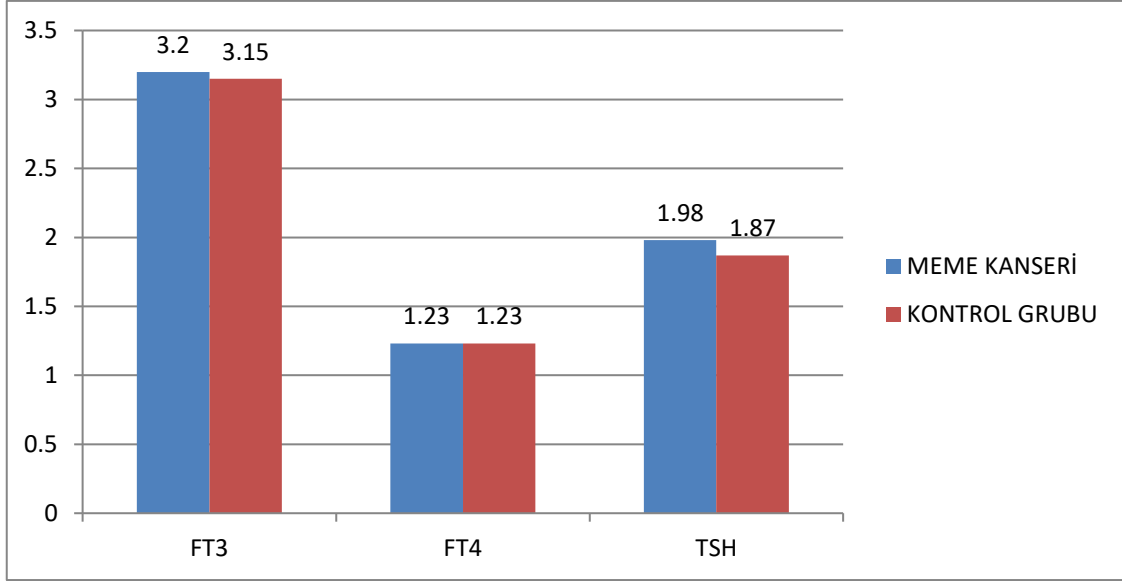
VitD: Vitamin D, ATG: Anti Tiroglobulin Antikoru, ATPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru, FT3: Serbest Triiyodotironin, FT4: Serbest Tiroksin, TG: Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

İstatistiksel analiz yapılırken normal dağılım göz önünde bulundurularak elde edilen bulgular değerlendirilmiştir. VitD ve ATG değerleri, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,01$, $p = 0,027$). Ancak diğer parametrelerin (ATPO, TG, FT4, FT3, TSH) ortalama değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p > 0,05$). Grupların kendi aralarındaki korelasyonları incelendiğinde; meme kanserli hasta grubunda ATPO ile ATG arasında pozitif kuvvetli korelasyon, FT4 ve TG ile VitD arasında pozitif korelasyon, TSH ile ATG arasında pozitif bir korelasyon, TG ile ATPO arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır.



VitD: Vitamin D, ATG: Anti Tiroglobulin Antikoru, ATPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru, FT3: Serbest Triiyodotironin, FT4: Serbest Tiroksin, TG: Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Şekil 10: Meme Kanseri ve Kontrol Grubunun Medyan Değerleri



FT3: Serbest Triiyodotironin, FT4: Serbest Tiroksin, TG: Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Şekil 11: Meme Kanseri ve Kontrol Grubunun Medyan Değerler

6. TARTIŞMA

Meme kanseri ve tiroid hastalığı arasındaki ilişki ilk kez meme kanserli hastalardaki otoimmün tiroid hastalığı sıklığının tespit edilmesi ile ortaya çıkmıştır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada çeşitli tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Tiroid bezi ve meme arasındaki olası ilişkinin konsantrasyonun taşımasını sağlayan ve hücre membranda bulunan aktif taşıyıcı sistemin benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tiroid hormonları, özellikle östrojenin etkisini kaybetmeye başladığı postmenopozal dönemde östrojen reseptörlerini uyarıp proliferasyon yönünde östrojen benzeri etki göstermektedir. Vücutta aşırı tiroid hormon üretimi (hipertiroidizm) olduğu zaman bu etki artmakta ve meme kanseri oluşumuna destek vermektedir. Ayrıca meme bezi, yağ dokusundan oldukça zengindir ve TSH için reseptör bulundurmaktadır.^{145,146} Tiroid otoimmünitesi açısından meme kanserli hastalarda özellikle ATPO pozitifliğine daha fazla oranda rastlandığı ve ATPO yüksekliğinin iyi prognoza işaret olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.¹⁴⁶

Freitas ve ark. 2015 yılında, meme kanserli kadınlardaki otoimmün tiroid hastalığının sıklığını araştırdıkları çalışmalarında, 125 meme kanserli hasta ve 112 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu çalışmaya dahil etmişlerdir. Hastaların ve kontrol

grubunun tiroid testleri ve tiroid antikor düzeylerinin ölçümü yapılmış ve meme kanserli hastalarda tiroid hastalığı sıklığı oluşturacak kadar laboratuvar verisine rastlayamamışlardır. Bu yüzden bu çalışmada meme kanserli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığının düşük olduğu ortaya konulmuştur.¹³³ Grani ve ark. (2012) ise, yaptıkları araştırmada otoimmün tiroid hastalığı ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve çalışmaya katılan tiroid hastalığı olan meme kanserli hasta (n=190) ile tiroid hastalığı olan, meme kanseri olmayan kontrol grubunu (n=190) karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır.¹⁴⁴ Özmen ve ark. (2011) meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen 200 ardışık hastanın tiroid antikorları (ATG ve ATPO) ve tiroid hormonlarının ölçümünü yapmış ve çalışma grubunda tiroid otoimmünitesi (yüksek serum ATG ve/veya ATPO düzeyi) prevalansı %18,5 (n=37) olarak saptamıştır. Bu sonucun tiroid otoimmünitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu düşüncesini savunmuşlardır.¹³⁴ Szychta ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada ise; tiroid otoantikor yüksekliğinin ilerleyen dönemde meme kanseri ile bağlantısı olabileceği düşüncesinden yola çıkarak 2003 meme kanserli hastanın tiroid otoantikor ve TSH reseptör antikor düzeylerini ölçmüşler ve özellikle Graves Hastalığının meme kanseri ile bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Sonuçlara göre ATG ve TSH antikor düzeyi yüksekliği sıklığının meme kanserli hastalarda daha fazla bulunduğunu tespit etmişlerdir ve Graves hastalarında ileri dönemde meme kanseri açısından tarama yapılmasının yararlı olabileceği görüşünü savunmuşlardır.¹³⁵

Saraiva ve ark. (2005), meme kanserli hastalarda (n=26) tiroid hormon testlerini ölçtükleri çalışmalarında, sağlıklı kontrol grubu (n=22) ile meme kanserli hastaların tiroid testlerini karşılaştırmışlar ve tiroid hastalığı oranının meme kanserli hastalarda daha yüksek olduğunu, bu oranın en çok %31 oranında subklinik hipertiroidizm yönünde olduğunu tespit etmişlerdir (diğer karşılaştıkları tiroid bozuklukları: %8 oranında hipotiroizm ve %19 oranında ATPO pozitifliği). Kontrol grubunda ise yalnızca %19 subklinik hipotiroidizm olduğunu belirlemişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak postmenopozal dönemdeki meme kanserli hastaların T3 ve T4 değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, TSH değerinin ise düşük olduğunu tespit etmişlerdir.¹²⁴ Kuijpers ve ark. (2005), postmenopozal dönemdeki 2775 meme kanserli hastada, tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansını araştırmış ve bu hastalarda özellikle hipotiroidizm ve tiroid otoimmünitesinin yaygın olduğu sonucuna varmış ancak sadece hipotiroidizmin meme kanseri riski ile ilişkili olabileceği, tiroid otoimmünitesi ile bu ilişkinin belirsiz

olduğu kanısına varmışlardır.¹³⁶ Xin-Zhu ve ark. (2013) meme kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları geniş çaplı çalışmalarında, tiroid hormonları ve tiroid antikor düzeyleri incelenmiş ve sonuçlara göre meme kanserli hastaların FT3, ATPO ve ATG düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubuna göre yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Tiroid hormonlarının ve antikorlarının meme kanserli hastalar için potansiyel prognostik belirteç olacağını ileri sürmüşlerdir.¹³⁷

Biz de benzer şekilde çalışmamızda, 90 meme kanserli hasta 90 sağlıklı gönüllü kontrol grubundan oluşan popülasyonda tiroid antikor pozitifliği, tiroid hormon bozukluğu ve VitD yetersizliğinin prevalansını araştırdık ve sonuçlarımıza göre hastalarımızın %18,9'ünde (n=17) ATG pozitifliği bulunurken, %21,1'inde (n=19) ATPO pozitifliği tespit ettik. Ayrıca meme kanserli hasta grubunda tiroid hormon bozukluğu oranını %26,5 (n=22,2) olarak saptadık.

Meme kanserine karşı en iyi koruyucu özellik erken teşhis, yaşam süresini belirleyen en önemli faktör ise, kanserin metastaz yapıp yapmadığı, metastaz var ise hangi bölgeye metastaz yaptığıdır. VitD hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiyogenezi inhibe etmektedir. VitD bu özelliklerinden dolayı kanser riskini azaltıcı etki göstermektedir.¹⁴³ Hastalığın nüksü ve VitD seviyesi karşılaştırıldığında, düşük VitD sonuçlarının artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹³² Chistina ve ark. 2009 yılında, çeşitli fenotiplerde (luminal A (ER+ ve/veya PR+ ve HER2-), luminal B (ER+ ve/veya PR+ ve HER2+), HER2+/ER- (ER-, PR-, ve HER2+), ve triple negative veya basal-like (ER-, PR-, ve HER2-) meme kanseri olan 91 hasta ve 78 adet gönüllü katılımcı üzerinde yaptıkları araştırmalarında, meme kanserli hastaların gönüllü katılımcılara göre VitD düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varmış ve fenotipler kendi aralarında karşılaştırıldığında özellikle triple-negatif (15 hastanın 13'ünde (%87)) fenotipinde VitD düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük ve yetersiz olduğu sonucuna ulaşmışlardır.¹³⁸ Abulkhair ve ark. 2015 yılında, yeni tanı almış 209 meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları araştırmalarında triple-negatif fenotipindeki meme kanserli hastaların VitD sonuçlarının diğer fenotiplerdekine oranla daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır.⁴ Yapılan başka bir çalışmada, 2011-2012 yılları arasında Ulusal Tayland Kanser Enstitüsünde meme kanseri tanısı alan 200 hastanın VitD düzeyleri incelenmiş ve ileri evre meme kanseri ile düşük veya yetersiz VitD sonuçlarının kuvvetli korelasyon oluşturduğu

gözlenmiştir.¹³⁹ Gen düzeyinde yapılan bir çalışmada ise; 736 invaziv meme kanserli hastadan ve 1435 gönüllü katılımcıdan alınan kan numunlerinde hem VitD sinyal yolağı hem de metabolizmasında önemli role sahip genlerin ve reseptörlerin analizi yapılırken aynı zamanda dolaşımdaki VitD düzeyleri de ölçülmüş, meme kanseri riski ve VitD ilişkili anahtar genlerde polimorfizm veya halotip arasında istatistiksel bir fark bulunmadığı gibi dolaşımdaki VitD ve meme kanseri riski arasında da herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.¹⁴⁰

Çalışmamızda hasta grubuna ait tiroid testleri, tiroid antikor testleri ve VitD düzeylerini incelediğimizde, sadece ATG ve VitD düzeylerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde ettik (sırasıyla $p= p<0,01$, $p<0,01$). Buradan yola çıkarak meme kanserli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığının olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle östrojenin kanser mekanizmasını engelleme yönündeki etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerde (premenapozal ve postmenapozal), otoimmün tiroid hastalığı bulunan kadınların meme kanseri yönünden belirli aralıklar ile takip edilmesinin erken tanı açısından faydalı olabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca VitD sonuçların göre; meme kanserli hastaların %68,8'inde (n=62) VitD eksikliği (<20 ng/ml) saptanırken, sağlıklı gönüllü olan kontrol grubunda ise bu oran %44,4 (n=40) olarak bulundu. VitD, meme kanseri oluşumundaki bazı mekanizmaları (aşırı östrojen üretiminin baskılanması gibi) inhibe etmesi sebebiyle meme kanserine karşı koruyucu görev üstlenmiştir. VitD eksikliği durumunda ise, bu mekanizmalar aktif hale geleceğinden meme kanseri oluşumu için zemin hazırlanmış olacaktır. Bu bilgi ışığında, Vit D düzeylerinin takip edilerek yeterli seviyelerde tutulmasıyla (>30 ng/ml) meme kanserine karşı koruyucu etki sağlayacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamızda meme kanserine ait fenotipleme (bazal-like, triple-negatif, luminal A ve luminal B) ayrımı yapılmamıştır. Cristina ve ark. (2009)¹³⁸ yaptıkları çalışmaya benzer bir şekilde fenotipleme ayrımı yapılarak hangi fenotipte VitD yetersizliğine daha fazla rastlandığına dair bulgular elde edilebilir.

Sonuç olarak örnekleme sayısı genişletilerek, meme kanserine ait prognostik faktörler çalışmaya katılarak (tümör boyutu, evre, metastaz varlığı gibi) ve fenotipleme ayrımı yapılarak prognostik açıdan daha anlamlı ve hasta takibinde daha yararlı sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

ÖZET

AMAÇ: Meme ve tiroid endokrin bez hastalığı ve endokrin fonksiyon değişiklikleri ile yakından ilişkili hormon duyarlı organlardır. Yapılan çalışmalardaki sonuçlar tartışmalı olmasına rağmen tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Meme kanserli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sağlıklı popülasyona göre daha fazla sıklıkta olmaktadır. Tiroid otoantikör pozitifliği olan meme kanserli hastalarda metastaz oranının ve KI-67 proliferasyon indeksinin daha düşük olması sebebiyle, birçok çalışma bu durumun meme kanseri için pozitif prognostik faktör olduğunu ileri sürmektedir. Tiroid hormon bozuklukları bir çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Meme kanserinde tiroid hormonları olması östrojen benzeri etki gösterip meme dokusundaki östrojen reseptörlerine bağlanmakta ve uyarmaktadır. Bu durumda tiroid hormonları lobüler büyümeye ve farklılaşmaya katkıda bulunmaktadır. Aşırı miktarda üretilen tiroid hormonları östrojen yokluğunda (özellikle postmenopozal dönemde) östrojen reseptörlerini uyararak aşırı lobüler büyümeye yola açabilir ve meme kanseri oluşumuna katkıda bulunabilir. Buradan yola çıkarak, bu çalışmanın amacı meme kanseri ve tiroid hormonları ve antikörleri arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtları ortaya koymaktır.

VitD yetersizliğine bağlı olarak kanser gelişiminin arttığı çalışmalarda ortaya konulmuştur. VitD sinyal yolağındaki proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmin artmış kanser riski ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda aydınlatılmıştır. Kanser oluşumu üzerine VitD'nin temel etki mekanizması büyüme ve apoptozun hızlanmasıdır. Ayrıca VitD aşırı östrojen salgılanmasını önler, MCF-7 hücre hattında apoptozu stimüle eder, COX-2 enzim sistemini inhibe ederek prostaglandin üretimini baskılar ve E-Caderin üretimini arttırarak metastaz ve büyümeyi engeller.

MATERYAL METOD: Çalışmamıza yeni tanı alan meme kanserli hastaları (n=90) dahil ettik. Hastalar neoadjuvan tedavi almayan ve mastektomi ameliyatının ardından 3-4 hafta geçmiş olan hastalardır. Bu hastaların tiroid fonksiyon testlerini, tiroid antikör testlerini ve VitD düzeylerini ölçtük ve meme kanserinde VitD eksikliği, tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid antikör pozitifliği prevalansını araştırmayı amaçladık.

BULGULAR: Sonuçlarımıza göre, kontrol grubu (sağlıklı gönüllüler n=90) ile meme kanserli hasta grubu (n=90) birbiri ile karşılaştırıldığı zaman ATG (p p<0,01) ve VitD (p<0,01) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit ettik. Fakat diğer parametreler (ATPO, FT3, FT4, TG, TSH, CA-15-3 (p>0,05) arasında herhangi bir istatistik olarak herhangi bir fark saptanmadı. Ayrıca, meme kanserli hasta grubunda ATPO ile ATG arasında pozitif kuvvetli korelasyon saptadık.

Laboratuvar test limitlerine göre (referans aralığı), FT3 ve FT4 (p>0,05) dışında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik, (Vit. D (p<0,01), ATG (p=0,001), ATPO (p<0,01), TG (p=0,001), TSH (p=0,002), CA 15-3 (p=0,005). Bu sonuçlar FT3 ve FT4 dışında hasta sonuçlarının kontrol grubuna göre daha patolojik olduğunu göstermektedir.

SONUÇ: Buradan yola çıkarak tiroid antikor pozitifliği ve VitD yetersizliği dikkate alınıp, post-menapozal dönemdeki kadınların meme kanseri yönünden takibi yapılarak kanserin erken tanısı için avantaj sağlanabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca daha geniş çaplı prospektif çalışmalar ile meme kanserli hastalar için tiroid antikorları, VitD düzeylerinin potansiyel prognostik belirteçler olduğunun ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Meme Kanseri, Tiroid Otoantikorları, Vitamin D, Tiroid Fonksiyon Testleri

ABSTRACT

BACKGROUND: The breast and the thyroid are hormone responsive organs that are closely related with changes of endocrine function and glandular disease. An association between thyroid disorders and breast cancer (BC) risk has been suggested, although the results are inconclusive. Autoimmune thyroid diseases in breast cancer patients are more frequent than healthy population and several studies suggest that this association is a positive prognostic factor for breast cancer. Several studies suggest that thyroid autoimmunity is a positive prognostic factor for breast cancer patients due to being the lower metastasis rate and Ki-67 proliferation index. Thyroid hormones disorders are involved in the pathogenesis of many diseases. Thyroid hormones in breast cancer pathogenesis bind to estrogen receptors in the breast tissue and exhibit estrogen-like effects. In this way, they contribute lobular growth and differentiation. Excessive amounts of thyroid hormones may lead to abnormal lobular growth by stimulating estrogen receptors in absence of estrogen (especially postmenopausal period) and contribute to formation of breast cancer. From this point of view, the purpose of the present study was to provide evidence supporting a relationship between BC and the level of thyroid hormones and antibodies.

Studies have been shown that development of cancer is increased due to lack of vitamin D. It has been identified that polymorphism in genes encoding the protein in signaling pathways of vitamin D associated with increased cancer risk. The basic effect mechanisms of vitamin D on cancer formation are growth and acceleration of apoptosis. Vitamin D prevents secretion of excessive estrogen, stimulates apoptosis in MCF-7 cell line, prevents production of prostaglandin by inhibiting COX-2 enzyme system and prevents growth and metastasis by increasing production of E-Cadherin.

MATERIAL METHOD: We have included breast cancer patients (n=90) who newly diagnosed in our study. Patients who have not received neoadjuvant therapy or have had 3-4 weeks after mastectomy. We examined levels of thyroid function tests, thyroid antibodies and vitamin D in these patients and aimed to investigate prevalence of thyroid function disorder and deficiency of vitamin D in breast cancer patients.

RESULTS: According to our results, when we compared with breast cancer patients and control group (healthy volunteers) each other, we determined statistically

significant difference values of ATG ($p < 0.01$), vitamin D ($p < 0.01$) but didn't find statistically difference among other parameters (ATPO, FT3, FT4, TG, TSH, CA-15-3) ($p > 0.05$). We have determined a positively correlation between ATG and ATPO in breast cancer patients.

According to laboratory test limits (reference range), we have detected statistically significant differences except for FT3 and FT4 levels ($p > 0.05$), (Vit. D ($p < 0.01$), ATG ($p = 0.01$), ATPO ($p < 0.01$), TG ($p = 0.01$), TSH ($p = 0.002$), CA 15-3 ($p = 0.005$). Those results show that values of breast cancer patients are more pathological than control groups.

CONCLUSION: We could say that would be advantageous for early diagnosis of cancer to follow-up in terms of breast cancer in postmenopausal period in women with positive thyroid antibody and deficiency of vitamin D. Further, board prospective studies are needed to explore whether vitamin D levels, thyroid hormones and thyroid antibodies are potential prognostic markers for patients with breast cancer.

KEY WORDS: Breast Cancer, Thyroid Antibody, Vitamin D, Thyroid Function Tests

7. KAYNAKLAR

1. Prinzi N., Baldini E., Sorrenti S., et al. Thyroid autoantibodies and breast cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014; **15**(24): 10999.
2. Prinzi N., Baldini E., Sorrenti S., et al. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3,921 patients. *Breast cancer research and treatment* 2014; **144**(3): 683-8.
3. Hajtmanova E., Murin P., Kinclova I., et al. [Thyroid disorders in women with breast cancer]. *Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti* 2012; **25**(2): 124-9.
4. Abulkhair O., Saadeddin A., Makram O., et al. Vitamin D levels and breast cancer characteristics: Findings in patients from Saudi Arabia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2015.
5. Lemone P., Burke K.M., Medical Surgical Nursing -Critical Thinking in Client Care. *California* 1996: 2039-57
6. Carpenter L.C., Black J.M., Jacobs E.M. W.B. Nursing Care of Clients with Breast Disorders. *Clinical Management for Continuity of Care* 1998; **5**.
7. Carol M. Rumack S.R.W., J. William Charboneau, Jo-Ann M. Johnson. Diagnostic Ultrasound third edition. *Mosby Inc* 2005: 797-8.
8. Bland KI, Copeland III EM. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases: Elsevier Health Sciences; 2009.
9. Hei T., Piao C., Sutter T., Willey J., Suzuki K. Cellular and molecular alterations in human epithelial cells transformed by high LET radiation. *Advances in Space Research* 1996; **18**(1): 137-48.
10. Gray H. Henry Gray's Anatomy of the Human Body. *Lea and Febiger, Philadelphia* 1918.
11. Kopans D.B. Breast imaging: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
12. Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
13. Mc Carty Jr K.S. Tucker J.A. Breast In: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. *New York: Raven Pres* 1992.: 893-902.
14. Ustun E.E. Mamografi Atlası. *İzmir: Güven, Nobel Tıp Kitabevleri* 2000: 3-105.
15. Tavasolli F.A. Pathology of the Breast. Appleton and Lange. *Norwalk* 1992.
16. Page D.L. Diagnostic histopathology of the breast. 1987.
17. Snell R.S. Clinical anatomy for medical students: Little, Brown Medical Division; 1995.
18. Pandya S., Moore R.G. Breast development and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology* 2011; **54**(1): 91-5.
19. Rouesse J. Malignant tumors of the breast. Epidemiology, pathological anatomy, screening, diagnosis, development, prognosis, treatment. *La Revue du praticien* 1995; **45**(6): 781-8.
20. Farra W.B., Walker M.J., Minton L.P. Physiology of the Breast; 1995.
21. Kirby I., Bland C., Edward M. Breast. Principles of Surgery; 1995.
22. Bland K.İ., Edward M., Copeland M. Breast: Physiologic considerations in Normal, Benign and neoplastic States; 1998.

23. Rosenbloom A. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. *The breast Comprehensive management of benign and malignant disease* 1998; **1**: 38-50.
24. Sayek I. Temel Cerrahi 2004.
25. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011; **61**(2): 69-90.
26. Singletary S.E., Connolly J.L. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2006; **56**(1): 37-47.
27. Ellis I., Schnitt S., Sastre-Garau X. Tumours of the breast, neuroendocrine tumours. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC)* 2003: 32-4.
28. Buerger H., Otterbach F., Simon R., et al. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *The Journal of pathology* 1999; **189**(4): 521-6.
29. Weigelt B., Reis-Filho J.S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nature reviews Clinical oncology* 2009; **6**(12): 718-30.
30. Abeloff M.D., Weber B.L., Tal Z.Z., Sacchini V., Mc Cormick B. Cancer of the Breast. Abeloff's Clinical Oncology 2008 **1876-7**(4th edition).
31. Cordera F., Jordan V.C. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier; 2006. p. 631-41.
32. Saji S., Hirose M., Toi M. Clinical significance of estrogen receptor β in breast cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2005; **56**(1): 21-6.
33. Arpino G., Weiss H., Lee A.V., et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**(17): 1254-61.
34. Cui X., Schiff R., Arpino G., Osborne C.K., Lee A.V. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005; **23**(30): 7721-35.
35. Konecny G., Pauletti G., Pegram M., et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; **95**(2): 142-53.
36. Dowsett M., Cuzick J., Wale C., Howell T., Houghton J., Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; **23**(30): 7512-7.
37. Dowsett M., Allred C., Knox J., et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *Journal of clinical oncology* 2008; **26**(7): 1059-65.
38. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R., et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III Tandem study. *Journal of Clinical Oncology* 2009; **27**(33): 5529-37.
39. Mosesson Y., Yarden Y. Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. *Seminars in cancer biology*; 2004: Elsevier; 2004. p. 262-70.

40. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2007; **131**(1): 18-43.
41. Daniele L., Sapino A. Anti-HER2 treatment and breast cancer: state of the art, recent patents, and new strategies. *Recent patents on anti-cancer drug discovery* 2009; **4**(1): 9-18.
42. Spector N.L., Blackwell K.L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; **27**(34): 5838-47.
43. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; **355**(26): 2733-43.
44. Lu Y., Zi X., Zhao Y., Mascarenhas D., Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *Journal of the National Cancer Institute* 2001; **93**(24): 1852-7.
45. Nagata Y., Lan K.H., Zhou X., et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer cell* 2004; **6**(2): 117-27.
46. Scaltriti M., Rojo F., Ocaña A., et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; **99**(8): 628-38.
47. Tanner M., Isola J., Wiklund T., et al. Topoisomerase II α gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu–amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *Journal of clinical oncology* 2006; **24**(16): 2428-36.
48. Tseng P.H., Wang Y.C., Weng S.C., et al. Overcoming trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancer cells by using a novel celecoxib-derived phosphoinositide-dependent kinase-1 inhibitor. *Molecular pharmacology* 2006; **70**(5): 1534-41.
49. Bachman K.E., Argani P., Samuels Y., et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer biology & therapy* 2004; **3**(8): 772-5.
50. Eng C., Peacocke M. PTEN and inherited hamartoma-cancer syndromes. *Nature genetics* 1998; **19**(3): 223-.
51. García J.M., Silva J., Peña C., et al. Promoter methylation of the PTEN gene is a common molecular change in breast cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2004; **41**(2): 117-24.
52. Puc J, Keniry M, Li HS, et al. Lack of PTEN sequesters CHK1 and initiates genetic instability. *Cancer cell* 2005; **7**(2): 193-204.
53. Saal L.H., Holm K., Maurer M., et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer research* 2005; **65**(7): 2554-9.
54. Winchester D.J, Chang H.R., Graves T.A., Menck H.R., Bland K.I., Winchester D.P. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons* 1998; **186**(4): 416-22.
55. Engin K., Cetintas S.K. Meme Kanserleri; 2005.
56. Patchefsky A.S., Schwartz G.F., Finkelstein S.D., et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; **63**(4): 731-41.
57. Tavassoli F.A. Pathology of the Breast, second ed; 1999.

58. Fisher E. Ultrastructure of the human breast and its disorders. *American journal of clinical pathology* 1976; **66**(2): 291-375.
59. Panel N. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer J Natl Cancer Inst (Monograph); 1992; 1992. p. 1-5.
60. Fisher E.R., Redmond C., Fisher B., Bass G. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects (NSABP) prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; **65**(S9): 2121-8.
61. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer science* 2004; **95**(11): 866-71.
62. Welch P.L., Owens K.N., King M.C. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends in Genetics* 2000; **16**(2): 69-74.
63. Manguoglu E.A., Luleci G., Ozcelik T., et al. Germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish breast/ovarian cancer patients. *Human mutation* 2003; **21**(4): 444-5.
64. Rosen E.M., Fan S., Pestell R.G., Goldberg I.D. BRCA1 gene in breast cancer. *Journal of cellular physiology* 2003; **196**(1): 19-41.
65. Deng C.X. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic acids research* 2006; **34**(5): 1416-26.
66. Starita L.M., Parvin J.D. The multiple nuclear functions of BRCA1: transcription, ubiquitination and DNA repair. *Current opinion in cell biology* 2003; **15**(3): 345-50.
67. Martin A.M., Weber B.L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; **92**(14): 1126-35.
68. Mincey B.A. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *The oncologist* 2003; **8**(5): 466-73.
69. Wrensch M., Chew T., Farren G., et al. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast Cancer Res* 2003; **5**(4): R88-102.
70. Lipworth L., Bailey L.R., Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; **92**(4): 302-12.
71. Brind J., Chinchilli V.M., Severs W.B., Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1996; **50**(5): 481-96.
72. Key T., Pike M.C. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1988; **24**(1): 29-43.
73. Cancer C. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British journal of cancer* 2002; **87**(11): 1234.
74. Cancer C. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet* 1997; **350**(9084): 1047-59.
75. Hunter D.J., Spiegelman D., Adami H.O., et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**(6): 356-61.

76. Reichman M.E., Judd J.T., Longcope C., et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; **85**(9): 722-7.
77. Courneya K.S., Katzmarzyk P.T., Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors. *Cancer* 2008; **112**(11): 2475-82.
78. Hacıbekiroğlu M. Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri ve Biyokimyasal Değişiklikler, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006; **54**: 35-6.
79. Ozgun Tekin G. Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Ca 12-5, Ca 19-9, Ca 15-3, Cea Ve Afp'nin Değerlendirilmesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı , Uzmanlık Tezi, Malatya 2006.
80. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W.M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1995; **333**(22): 1456-61.
81. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases Second edition Philadelphia: W: B Saunders* 1998: 1191-6.
82. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D., Beers C., Zander C., Margenthaler J.A. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Annals of surgical oncology* 2007; **14**(8): 2187-94.
83. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L., et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1994; **12**(3): 447-53.
84. Fowble B. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer. *Breast cancer treatments: a comprehensive guide to management Mosby Year Book St Louis* 1991: 25-88.
85. Perez C., Garcia D., Kuske R., Levitt S. Breast, stage T1 and T2 tumours. *Principles and Practice of Radiation Oncology Perez CA and Brady LW (eds) Philadelphia, Lippincott pp877-947* 1992.
86. Group U. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; **82**(4): 277-82.
87. Veronesi U., Luini A., Galimberti V., Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World journal of surgery* 1994; **18**(1): 70-5.
88. Cinieri S., Orlando L., Fedele P., et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Annals of oncology* 2007; **18**(suppl 6): vi63-vi5.
89. Razzak A.R., Lin N.U., Winer E.P. Heterogeneity of breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2008; **15**(1): 31-4.
90. Pritchard K.I., Shepherd L.E., O'Malley F.P., et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**(20): 2103-11.
91. De Laurentiis M., Canello G., D'Agostino D., et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 2008; **26**(1): 44-53.

92. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; **353**(16): 1659-72.
93. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; **353**(16): 1673-84.
94. Paik S., Tang G., Shak S., et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2006; **24**(23): 3726-34.
95. Kara E.P. Tiroidektomi sonrası memnuniyet ve hastaların ameliyat sonrası takip ve tedavi uyumlarının araştırılması. 2009.
96. Erbil O.A. Tiroid kanserinin tiroid fonksiyonu ile ilişkisi. 2005.
97. Abanuz U. Hipertiroidide tiroid kanser insidansı. 2005.
98. Guvey A. Tiroid nodüler hastalıklarının tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile postoperatif histopatolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması. 2006.
99. Karakoc A. Hipertiroidili Sıçanların Kalp Dokusundaki Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması. 2015.
100. Karakan I.H. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve frozen section yöntemlerinin tiroid kitlelerindeki cerrahi yaklaşım üzerine etkileri. 2008.
101. Onat T., Ashwood E.R. Tiroid Fonksiyonu. İçinde: Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 2005 **5. Baskı:** 839-56.
102. Onat T., Sözman E.Y., Emerk K. İnsan Biyokimyası, . 2006; **2. Baskı:** 280-758.
103. Bozoğlu H. Deneysel hipertiroidi oluşturulmuş sıçanlarda östrus siklusunun değişik evrelerinde dış genital organlarda (ovaryum ve uterus) östrojen ve progesteron reseptör dağılımının immünohistokimyasal olarak incelenmesi. 2013.
104. Ilcin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S. İç Hastalıkları 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2003 **12**.
105. Goldman L., Ausiello D., Ünal S. (Çeviri Editörü). Cecil Medicine 23.Baskı. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri 2011; (2): 244.
106. Isgor A. Anatomi. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi 1st Ed: Isgor A, İstanbul, Avrupa Tıp* 2000: 515 40.
107. Moore K.L., Dalley A.F., Sahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
108. Skandalakis J.E., Skandalakis P.N., Skandalakis L.J., Skandalakis J.E. Anatomy of the thyroid gland. Surgical Anatomy and Technique. *Springer – Verlag* 1995: 31 – 44.
109. Guyton A.C. Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi Fizyoloji.3.baskı. Nobel/W.B.Saunders 1989; **2:** 1293-309.
110. Kaynaroglu Z.V. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. *Temel cerrahi* 1996; **2:** 1523-4.
111. Girdler S.S., Pedersen C., Light K.C. Psychoneuroendoc. *20* 1995; **4:** 395-403.
112. Iossa S., Liverini G., Barletta A. Relationship between the resting metabolic rate and hepatic metabolism in rats: effect of hyperthyroidism and fasting for 24 hours. *Journal of endocrinology* 1992; **135**(1): 45-51.

113. Kumar P., Clark M. Clinical Medicine 1.Baskı İstanbul : İstanbul Medikal Yayıncılık (çeviri editörü: Tabak F., Tabak Ö.) 2010; **18**.
114. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., Smith S.C., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; **109**(3): 433-8.
115. Ozdemir D. Hipotiroid ve hipertiroid hastalarda insülin direnci ve adiponektin.Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara. 2008.
116. Turgay C.O. Hipotiroidizm tedavisi. . *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrine* 2014; **7**(3): 37-40.
117. Ciltas A. Tedaviye dirençli hipotiroidili hastalarında Helikobakter Pylori Eradikasyonun L-Tiroksin emilimi üzerine etkisi. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Uzmanlık Tezi. *İstanbul* 2007.
118. Dincağ N. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 2014 - 2015 6. Yıl (İntörn) Eğitimi Programı. 2014-2015.
119. Örük G.G., Bahceci M. Tiroid ve paratiroid hastalıklarında nöromuskular sistem bulguları. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2013; **6**(2): 108-17.
120. Isgor A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi; 2000.
121. Sağlam F., Çakır B. Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal* 2012; **12**(3).
122. Bas M. Tip 2 diyabetli kadınlarda fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
123. Cetindag Gunay F. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tiroid Otoimmünitesi, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bakanlığı, Uzmanlık Tezi. 2008.
124. Saraiva P., Figueiredo N., Padovani C., Brentani M., Nogueira C. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005; **38**(5): 761-5.
125. Muszkat P., Camargo M.B.R., Griz L.H.M., Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2010; **54**(2): 110-7.
126. Kıdır V. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri, Derleme / Review Article. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; **4**(3): 398-404.
127. Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005; **16**(7): 713-6.
128. Deeb K.K., Trump D.L., Johnson C.S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2007; **7**(9): 684-700.
129. Krishnan A.V., Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2011; **51**: 311-36.
130. Manson J.E., Mayne S.T., Clinton S.K. Vitamin D and prevention of cancer: Ready for prime time? *Obstetrical & Gynecological Survey* 2011; **66**(8): 494-5.
131. Sözen T. D Hormonu: Güncel Gelişmeler (Derleme Review). *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; **42**: 14-27.

132. Güleken N. Kanser Hastalarında D Vitamini, Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri ile D Vitamini Reseptörü Polimorfizminin Araştırılması, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2012.
133. Freitas P.A.V.C.J., Vissoci G.M., Pinto R.M., Lajolo P.P., Jorge P.T. Study Of The Prevalence Of Autoimmune Thyroid Disease In Women With Breast Cancer. *Endocrine Practice* 2016; **22**(1): 16-21.
134. Özmen T., Güllüoğlu B.M., Yegen C.Ş., Soran A. Otoimmün Tiroid Hastalığı ile Meme Kanseri Prognozunun İlişkisi. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 2015; **11**(2).
135. Szychta P., Szychta W., Gesing A., Lewinski A., Karbownik-Lewinska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer - retrospective analysis. *Thyroid research* 2013; **6**(1): 8.
136. Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, Weetman TA, Pop VJ, Coebergh JW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2005; **15**(11): 1253-9.
137. Shi X-Z., Jin X., Xu P., Shen H.M. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2013; **15**(16): 6643-7.
138. Rainville C., Khan Y., Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases journal* 2009; **2**: 8390.
139. Thanasitthichai S., Chaiwerawattana A., Prasitthipayong A. Association of Vitamin D Level with Clinicopathological Features in Breast Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2014; **16**(12): 4881-3.
140. Clendenen T.V., Ge W., Koenig K.L. et al. Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolism and Signaling Genes and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study. *PloS one* 2015; **10**(10).
141. Engel P., Fagherazzi G., Mesrine S., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F. Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk: results from the French E3N cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2011; **20**(1): 187-98
142. Welsh J. Vitamin D metabolism in mammary gland and breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology* 2011; **347**(1): 55-60.
143. Lamprecht S.A., Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nature Reviews Cancer* 2003; **3**(8): 601-14.
144. Grani G., Dicatorato P., Dainelli M, et al. Thyroid diseases in women with breast cancer. *La Clinica terapeutica* 2012; **163**(6): e401-4.
145. Turken O., Narin Y., Demirbas S. et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Research* 2003; **5**(5): 1.
146. Smyth P.P. The thyroid, iodine and breast cancer. *Breast Cancer Research* 2003; **5**(5): 1.