



ACIBADEM MEHMET ALI AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİROİD SAĞLIĞI VE MEME KANSERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN VERİ MADENCİLİĞİ YÖNTEMİ İLE  
ARAŞTIRILMASI**

BENGİSU DÖNMEZ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Aysel Özpınar

İSTANBUL-2023





ACIBADEM MEHMET ALI AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİROİD SAĞLIĞI VE MEME KANSERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN VERİ MADENCİLİĞİ YÖNTEMİ İLE  
ARAŞTIRILMASI**

BENGİSU DÖNMEZ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Aysel Özpınar

İSTANBUL-2023



## BEYAN

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

13.07.2023

"Bengisu Dönmez"

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca gerek bilgi ve tecrübeleriyle gerek manevi olarak benden desteklerini esirgemeyen, öğrenim sürecim boyunca yol gösterici olan, bu çalışmanın ortaya çıkmasında ve tüm aşamalarında her türlü desteği esirgemeyen, her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aysel ÖZPINAR'a,

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'ndeki lisansüstü eğitimime ve Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Yüksek Lisans programı boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübelerini bizimle paylaşan, bu tez çalışmasının planlanmasında ve her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen, eleştirileriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Muhittin Abdulkadir SERDAR'a,

Lisansüstü eğitimimde büyük emeği geçen Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Programı'nın değerli öğretim üyelerine, değerli bölüm arkadaşlarım Büşra ERGÜN ve Gizem USLU'ya

Bugüne kadar maddi ve manevi benden desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem Kezban Gökdemir DÖNMEZ'e, sevgili babam Cem Ahmet DÖNMEZ'e ve canım kız kardeşim Ecem DÖNMEZ'e gönülden teşekkür ederim.

Son olarak lisansüstü eğitimim boyunca 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER .....	5
2.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi .....	5
2.2 Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	7
2.2.1 Yaş.....	7
2.2.2 Aile öyküsü ve genetik faktörler.....	8
2.2.3 Menarj, menopoz, doğum yaşı ve laktasyon .....	9
2.2.4 Yaşam tarzı ve çevresel etkenler .....	10
2.2.5 Memenin anatomik ve fizyolojik yapısı .....	11
2.3 Memenin Histopatolojik ve Moleküler Sınıflandırılması .....	13
2.3.1 Meme kanserinin histolojik sınıflandırması.....	14
2.3.2 Meme kanserinin moleküler sınıflandırılması .....	16
2.4 Benign Meme Hastalıkları .....	19
2.4.1 Gelişimsel anormallikler .....	20
2.4.2 Fibrokistik değişiklikler .....	20
2.4.3 İnflamatuar meme hastalıkları.....	20

2.4.4	Neoplazmlar .....	21
2.5	Tiroid Bezi ve Önemi.....	21
2.5.1	Tiroid hormonlarının biyosentezi ve düzenlenmesi.....	22
2.5.2	Tiroid hormonları görevleri.....	23
2.5.3	Tiroid fonksiyon testleri .....	23
2.6	Tiroid Bezi Hastalıkları .....	26
2.6.1	Subklinik hipotiroidizm.....	26
2.6.2	Hipotiroidizm.....	26
2.6.3	Subklinik hipertiroidizm .....	26
2.6.4	Hipertiroidizm/tirotoksikoz .....	27
2.6.5	Otoimmün tiroid hastalıkları.....	28
2.7	Tiroid Hastalıkları ve Meme Kanseri İlişkisi.....	28
3	GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1	Çalışma Planı .....	31
3.1.1	Hasta grubu seçimi .....	31
3.1.2	Kontrol grubu seçimi.....	32
3.1.3	Laboratuvar analizleri .....	32
3.2	Verilerin Elde Edilmesi .....	33
3.3	İstatiksel Analiz.....	33
4	BULGULAR .....	36
4.1	Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistikleri .....	36
4.2	Çalışılan Parametrelerin Regresyon Analizine Ait Bulgular .....	47
4.3	Çalışma Gruplarının ROC Analizine Ait Bulgular .....	50
5	TARTIŞMA.....	54
6	SONUÇ .....	63
7	KAYNAKLAR.....	65
8	EKLER.....	79

**EK 1**.....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**9 ÖZGEÇMİŞ**..... **81**



## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

<b>anti-TG</b>	anti-tiroglobulin
<b>anti-TPO</b>	anti-tiroid peroksidaz
<b>AUC</b>	Eğri altında kalan alan
<b>BL1</b>	Bazal hücre benzeri 1
<b>BL2</b>	Bazal hücre benzeri 2
<b>DIO1</b>	Deiyodinaz 1
<b>DIO2</b>	Deiyodinaz 2
<b>DIT</b>	Diiyodotirozin
<b>ER</b>	Östrojen reseptörü
<b>ERE</b>	ER yanıt elemanı
<b>ft3</b>	Serbest triiyodotironin
<b>ft4</b>	Serbest tiroksin
<b>GA</b>	Güven aralığı
<b>HER2</b>	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
<b>IDC</b>	İnvaziv duktal karsinom
<b>IDC</b>	İnvaziv duktal karsinom
<b>İKA</b>	İnterkuartil aralık
<b>ILC</b>	İnvaziv lobüler karsinom
<b>ILC</b>	İnvaziv lobüler karsinom
<b>IM</b>	İmmünomodülatör
<b>LAR</b>	Lümen AR
<b>LCIS</b>	Lobüller Karsinoma In Situ
<b>LCIS</b>	Lobüller Karsinoma In Situ
<b>LR-</b>	Negatif olabilirlik oranı
<b>LR+</b>	Pozitif olabilirlik oranı
<b>LPO</b>	Laktoperoksidaz
<b>M</b>	Mezenkimal

<b>MAPK</b>	Mitojenle active edilen protein kinaz
<b>MIT</b>	Monoiyodotirozin
<b>MSL</b>	Mezenkimal gövde benzeri
<b>NIS</b>	Sodyum iyodür simpatörü
<b>NST</b>	IDC spesifik olmayan tip
<b>OİTH</b>	Otoimmün tiroid hastalığı
<b>OİTH</b>	Otoimmün tiroid hastalığı
<b>OR</b>	Odds oranı
<b>PR</b>	Progesteron reseptörü
<b>PV-</b>	Negatif Öngörü Değeri
<b>PV+</b>	Pozitif Öngörü Değeri
<b>ROC</b>	Alıcı İşlem Karakteristikleri
<b>SE</b>	Duyarlılık
<b>SP</b>	Özgüllük
<b>T3</b>	Triiyodotironin
<b>T3</b>	Triiyodotironin
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>TBG</b>	Tiroksin bağlayıcı globulin
<b>TG</b>	Tiroglobulin
<b>TN</b>	Üçlü negatif
<b>TN</b>	Üçlü negatif
<b>TPO</b>	Tiroid Peroksidaz
<b>TRH</b>	Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>TSH</b>	Tiroid uyarıcı hormon
<b>TSH-R</b>	Tiroid uyarıcı hormon reseptörü
<b>TT4</b>	Total T4
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2020 yılı için kadınlarda insidans dağılımları (19).....	5
Şekil 2. 2020 yılı için kadınlarda mortalite dağılımları (19).....	6
Şekil 3. Ülkelere göre kadınlarda en yaygın görülen kanserlerin insidans haritası (19).....	7
Şekil 4. Memenin anatomisi (66).....	13
Şekil 5. Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin sınıflandırılması (104).....	19
Şekil 6. Anatomik olarak tiroid bezinin yeri (130) .....	21
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu seçiminin akış şeması .....	35
Şekil 8. Peri-postmenopozal kadınlarda anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikor pozitifliği ve negatifliği çalışma gruplarına göre dağılımı.....	45
Şekil 9. Peri-postmenopozal kadınlarda anti-tiroglobulin (anti-TG) antikor pozitifliği ve negatifliği çalışma gruplarına göre dağılımı .....	46
Şekil 10. anti-TPO ROC eğrisi.....	51
Şekil 11. anti-TG ROC eğrisi.....	52

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosu .....	38
Tablo 2. Tiroid hormonları ve yaş parametresinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu.....	38
Tablo 3. Tiroid antikor düzeylerinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu .....	39
Tablo 4. Peri-postmenopozal kadınlarda çalışma gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosu .....	41
Tablo 5. Peri-postmenopozal kadınlarda tiroid hormonları ve yaş parametresinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu .....	41
Tablo 6. Peri-postmenopozal kadınlarda tiroid antikor düzeylerinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu .....	42
Tablo 7. Peri-postmenopozal kadınlarda TSH kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları.....	42
Tablo 8. Peri-postmenopozal kadınlarda fT4 kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları.....	43
Tablo 9. Peri-postmenopozal kadınlarda anti-TPO ve anti-TG antikorlarının çalışma gruplarına göre dağılımı .....	44
Tablo 10. Yaş, TSH, fT4 ve tiroid antikorlarına göre kadınlarda meme kanseri risk analizi .....	48
Tablo 11. Yaş, TSH, fT4 ve tiroid antikorlarına göre peri-postmenopozal kadınlarda meme kanseri risk analizi.....	50
Tablo 12. anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ROC analizi duyarlılık ve özgüllük değerleri.....	52
Tablo 13. anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ROC analizi pozitif ve negatif olabilirlik sonuçları .....	53
Tablo 14. anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ROC analizi pozitif ve negatif öngörü değerleri .....	53

## ÖZET

### **Tiroid Sağlığı ve Meme Kanseri Arasındaki İlişkinin Veri Madenciliği Yöntemi ile Araştırılması**

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir. Tiroid hormonları, meme dokusu da dahil olmak üzere metabolizma ve hücre büyümesini düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde, tiroid sağlığı ve meme kanseri riski arasında potansiyel bir bağlantı olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen, son derece çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve aralarındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu tez çalışmasında, kendi popülasyonumuzdaki meme kanserli kadınlarda tiroid fonksiyonları ile otoimmünesinin incelenmesi ve meme kanseri ile tiroid sağlığı arasındaki olası ilişkiyi tanımlamak amaçlanmıştır. Bu amaçla, retrospektif olarak, meme kanserli kadınların ve peri-postmenopozal meme kanserli kadınların, tiroid hormonları ve antikor düzeyleri benign meme hastalık ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Ek olarak, tiroid antikorlarının meme kanseri hastalarında tanısal performansı araştırılmıştır. Elde edilen bulgular sonucunda, kendi popülasyonumuzdaki meme kanserli kadınlarda ve peri-postmenopozal kadınlarda anti tiroglobulin antikor (anti-TG) düzeyi diğer gruplara göre yüksek, anti-TG pozitif kadınlarda meme kanseri risk oranı anti-TG negatif olanlara göre 3,33 kat iken, peri-postmenopozal kadınlarda ise 3,57 kat daha yüksek tespit edildi. Bununla birlikte, anti-TG antikor tanısal performansı, anti-TPO antikoruna göre daha iyi bulunmuştur. Bu tez çalışması sonucunda, anti-TG pozitifliğinin yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, tiroid antikor düzeylerinin kadınlarda, özellikle peri-postmenopozal kadınlarda rutin olarak taranmasının gerekliliğini ortaya koyması açısından önemlidir. Bununla birlikte, bu bulguların doğrulanması için prospektif olarak tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Meme kanseri, Benign meme hastalıkları, Tiroid antikorları, Tiroid hormonları, Alıcı işlem karakteristikleri (ROC)

## **ABSTRACT**

### **Investigation of the Relationship Between Thyroid Health and Breast Cancer with Data Mining Methodology**

Breast cancer is one of the most common types of cancer in women worldwide. Thyroid hormones play an important role in regulating metabolism and cell growth, including in breast tissue. Although a potential link between thyroid health and breast cancer risk has been suggested in the literature, highly conflicting results have been obtained and the relationship between them remains unclear. In this thesis, it was aimed to examine thyroid functions and autoimmunity in women with breast cancer in our population and to describe the possible relationship between breast cancer and thyroid health. For this purpose, thyroid hormones, and antibody levels of women with breast cancer and peri-postmenopausal breast cancer were analyzed statistically by comparing them with the benign breast disease and control groups. In addition, the diagnostic performance of thyroid antibodies in breast cancer patients was investigated. As a result, the anti-thyroglobulin antibody (anti-TG) level was higher in women with breast cancer and in peri-postmenopausal women in our population, and compared to anti-TG negative women, anti-TG positive women had a 3.33-fold increased risk of breast cancer. In peri-postmenopausal women, 3.57-fold increased risk of breast cancer was found. Besides, anti-TG antibody diagnostic performance was better than anti-TPO antibody. As a result, it was determined that anti-TG positivity was associated with an increased risk of breast cancer. These findings were important in terms of demonstrating the necessity of routine screening of thyroid antibody levels in women, especially in peri-postmenopausal women. However, prospectively designed studies are needed to confirm these findings.

**Keywords:** Breast cancer, Benign breast diseases, Thyroid antibodies, Thyroid hormones Receptive processing characteristics (ROC)

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en yaygın görülen kanserdir ve her yıl dünya çapında 2,3 milyon yeni meme kanseri vakasının teşhis edildiği tahmin edilmektedir. 2020'de 2,26 milyon yeni vaka ile dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türü olmuştur (1,2). Türkiye'de son 5 yılda 20 yaş üstü kadınlarda birinci sırada 83.969 vaka sayısı (%30,6) ile göğüs kanseri, ikinci sırada 38.449 vaka sayısı (%14) ile tiroid kanseri görülmektedir (3). Genetik faktörler, üreme ve hormonal faktörler harici meme kanseri için klinik risk faktörleri tanımlanmamıştır (4).

Erken evre meme kanseri 5 yıllık sağkalım oranı %99 olmakla birlikte bu oran, uzak metastazlı hastalarda %24'e düşmektedir. Aynı zamanda, TNM sınıflandırmasına göre aynı dereceli kanser hastalarında uygulanan terapinin aynı olmasına rağmen, bazı hastalar tedaviden yanıt ve fayda alabilirken, bazı hastalarda tümör rekürensisi veya metastazı görülebilmektedir, bu da meme kanseri erken teşhisi ve prognozu için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (5,6).

Yapılan çalışmalarda, meme kanserinin endokrin sistemle yakından ilişkili olduğunu ve hormona bağımlı malignite olduğunu göstermiştir (7). Tiroid tarafından salgılanan ve endokrin sistemin önemli bir bileşeni olan tiroid hormonu (TH), hücre ve dokuların büyümesi, gelişmesi ve metabolizmasında rol oynar (8,9). Hipofiz hormonları hem tiroid hem de meme dokusunu etkilediği için meme kanseri ile tiroid hastalıkları arasında olası bir bağlantının olabileceği düşünülmektedir (10).

Literatürde meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasındaki klinik korelasyona ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan pek çok çalışmada, meme kanserli kadınlar arasında tiroid hastalıklarının yaygın olduğu gösterilmiş olmasına karşın (11,12,13) bir diğer çalışmada ilişki bulunamamıştır (14). Bir epidemiyolojik çalışmada ise, hipotiroidizm ve hipertiroidizm hastalıkları ile yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirmiştir (15). Daha önce yapılan bir diğer çalışmada ise, otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) prevalansının meme kanseri tanısı alan hastalarda daha yüksek

olduğu tespit edilmiştir (16). Bu bulgular, meme kanseri ile OİTH'ler arasındaki ilişkinin araştırılması konusunda önce olmuştur.

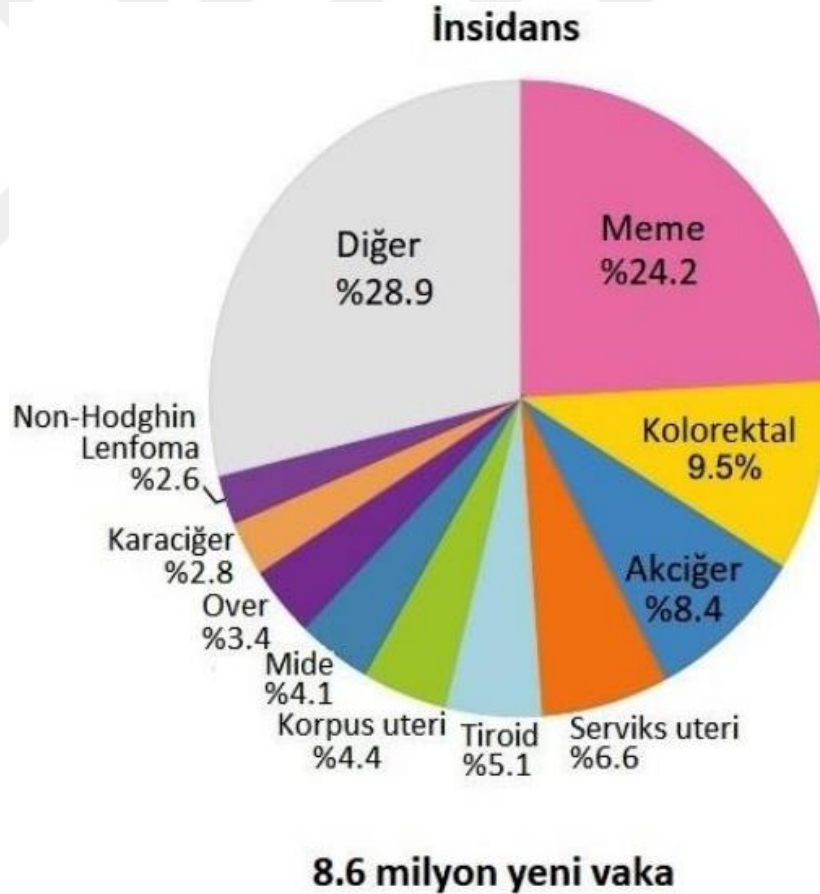
Potansiyel meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkinin tartişmalı olduğu ve yayınlanan çalışmaların sonuçları çelişkili olduğu grlmştir. Bununla birlikte, hipertiroidizm, hipotiroidizm ve OİTH gibi tiroid hastalıkları ile meme kanseri arasındaki ilişki ve klinikteki sonucu hala kesin olarak tanımlanamamıştır. Bu sebeple meme kanseri risk ve tiroid sağlığı arasındaki bağlantıları belirlemek, meme kanseri riski ile nasıl ilişkili olduğunu anlamak meme kanseri hastaları için erken teşhis, tedavi ve tedavi sonrası yaklaşımların planlanması konusunda yardımcı olacağından, tiroid sağlığının meme kanseri ile ilişkisini ortaya koymak önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasının başlıca hedefi ve amacı, kendi popülasyonumuzda, meme kanserli kadınlarda tiroid fonksiyon parametreleri ve otoimmunitesi incelenerek, meme kanseri ile tiroid sağlığı arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak ve meme kanseri hastalarında tiroid otoantikor pozitifliği prevalansını belirlemektir. Bu çalışmanın ikincil amacı ise, tiroid otoantikorlarının meme kanseri tespitindeki tanısalsal performansını değerlendirmektir.

## 2 GENEL BİLGİLER

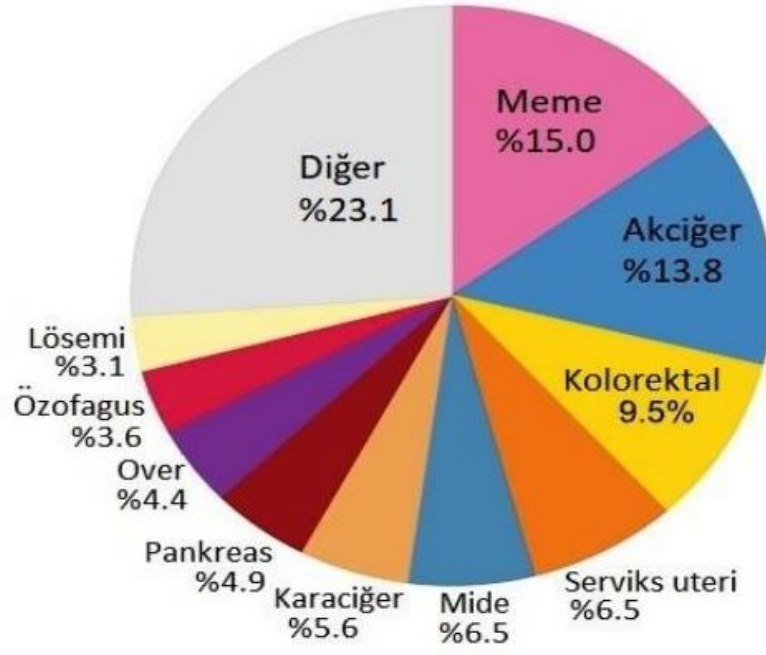
### 2.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, her geçen gün artan insidans ve ölüm oranıyla kadın sağlığını tehdit eden önemli bir global sağlık problemidir. 2012 yılının verilerine göre, yaklaşık dünyada 1,67 milyon yeni vaka sayısı ve 520000 ölüm sayısı ve Avrupa'da 458337 yeni vaka ile kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (17,18). Meme kanseri 2020 yılında tahmini 2,3 milyon yeni vaka sayısı ile tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturmaktadır ve 685.000 ölüm oranı ile kadınlarda dünyada kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir (3) (Şekil 1 ve Şekil 2).



Şekil 1. 2020 yılı için kadınlarda insidans dağılımları (19)

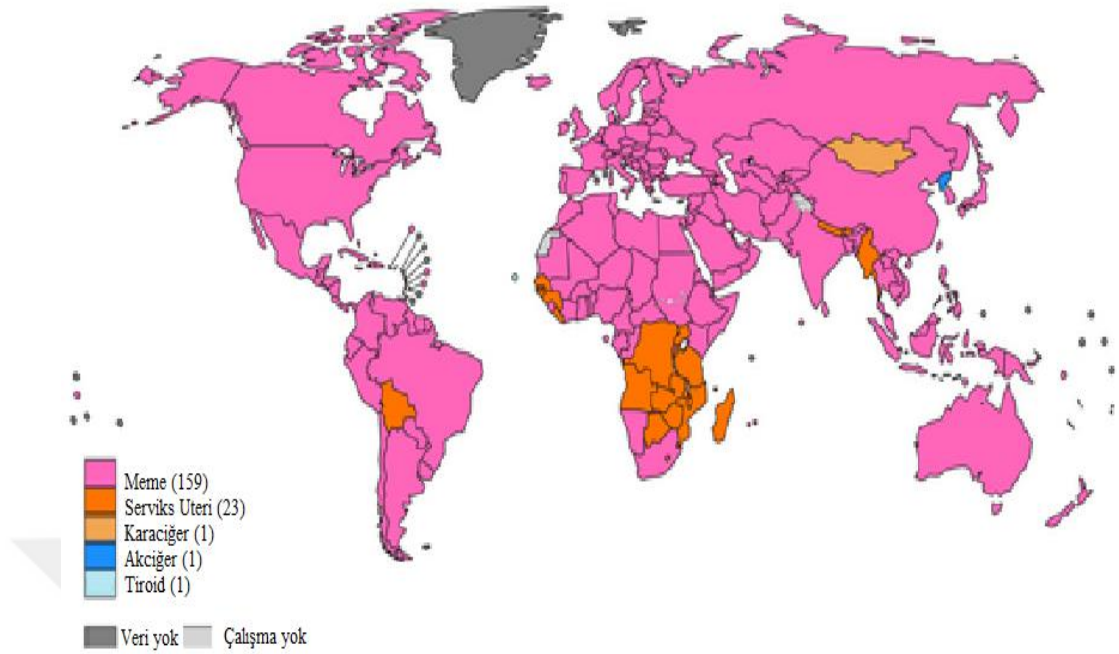
## Mortalite



**4.2 milyon ölüm**

Şekil 2. 2020 yılı için kadınlarda mortalite dağılımları (19)

Meme kanseri insidans oranı gelişmekte olan ve yüksek gelirli ülkelerde her geçen gün hızla artmaktadır (19).



Şekil 3. Ülkelere göre kadınlarda en yaygın görülen kanserlerin insidans haritası (19)

Ülkemizde ise son 5 yılda 20 yaş üstü kadınlarda meme kanseri 83969 vaka sayısı ile kadınlarda görülen kanser türleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve tüm kanser vakalarının %30,6'ını oluşturmaktadır (20). Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerine göre, yaşa standardize edilmiş insidans oranı her 100.000 kadında 47,7 ile kadınlarda görülen en sık kanser türüdür (21).

## 2.2 Meme Kanseri Risk Faktörleri

Etiyolojik açıdan meme kanseri çok faktörlü bir kanser türüdür ve başlıca risk faktörlerinin çoğu değiştirilemeyen değişkenlerdir.

### 2.2.1 Yaş

Meme kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla yüksek oranda ilişkilidir. Bu sebeple cinsiyet kadar en az yaşlanma da en önemli risk faktörlerindedir (22). 30 yaşındaki bir kadın için önümüzdeki 10 yıl içerisinde meme kanserine yakalanma olasılığı 1/250

iken, 70 yaşındaki bir kadının meme kanserine yakalanma olasılığı 10 kat artmakta ve 1/27'ye çıkmaktadır (23).

Mortalite açısından bakıldığında ise, 2016 yılında Amerika'daki tüm meme kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %99,3'ü 40 yaş üstü kadınlarda, yaklaşık %71,2'si ise 60 yaş üstü kadınlarda rapor edilmiş (24).

## **2.2.2 Aile öyküsü ve genetik faktörler**

Meme kanseri risk faktörleri arasında en iyi bilinen faktörlerden biri de aile öyküsüdür. Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık dörtte biri aile öyküsü ile ilişkilidir (25). Bir kadının annesinin veya kız kardeşinin meme kanseri olması, meme kanserine yatkın olmasına ve hastalığa yakalanma riskinin iki ya da üç kat daha yüksek olmasına sebep olmaktadır (26). Birleşik Krallık'ta 113.000'den fazla kadın üzerinde yapılan bir kohort çalışmasına göre, birinci dereceden bir akrabasında meme kanseri olan kadınların bu meme kanserine yakalanma riskinin, meme kanserine yakalanan akrabası olmayan kadınlara göre 1,75 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (25).

Kalıtsal genlerin tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %7'sine sebep olduğu tahmin edilmektedir (27). Birçok genin meme kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuş ve ilişkileri tanımlanmıştır. Hem meme kanseri hem yumurtalık kanseri ile ilişkili duyarlılık genleri BRCA1 ve BRCA2'dir ve BRCA1 ilk olarak 1990 yılında tanımlanmış ve 1994'te klonlanmıştır (27). BRCA1 ve BRCA1 genleri tümör baskılayıcı genler olup, genomik bütünlük ile transkripsiyonel düzenleme yoluyla hücresel süreçlerde önemlidirler ve noksanlıkları anormal sentrozom duplikasyonuna, genetik kararsızlık, hücre döngüsü kontrol mekanizma bozukluğuna ve son olarak apoptoza sebep olur (28,29). Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, işlevsiz ve uyumsuz proteinlere sebep olarak tümör oluşumu ve malignite riskini artırır (30). Bir birey kalıtsal olarak BRCA1 veya BRCA2 genlerinde zararlı mutasyonları aileden alırsa meme kanseri riski büyük ölçüde artabilir. Kalıtsal meme kanserlerinin yaklaşık %20-25'i ve tüm meme kanserlerinin %5-10'u BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir (31,32). Yapılan birçok çalışmanın

sonucuna göre, mutasyonlu BRCA1 genli bireylerin hayatları boyunca meme kanseri geliştirme riskleri %80-85 oranında olduğu tahmin edilmektedir (33). BRCA2 genindeki mutasyon ile ilişkili meme kanserlerinin yüksek dereceli invaziv duktal karsinom olma olasılığı daha yüksek olduğu belirtilmiştir (34). Yapılan bir meta-analize göre, 70 yaşından büyük BRCA1 mutasyonlu kadınlarda meme kanseri risk oranı %57, BRCA2 mutasyonlu kadınlarda ise %49 olduğu gösterilmiştir (35).

### **2.2.3 Menarj, menopoz, doğum yaşı ve laktasyon**

Erken menarj, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşı ve düşük parite gibi üreme faktörleri meme kanseri riskini artırabilir. Menopoz için her 1 yıl gecikme meme kanseri riskini %3 oranında artırdığı, menarj için her 1 yıl gecikmesi meme kanseri riskini %5 oranında ve her ek doğum, meme kanseri riskini %10 oranında azalttığı belirtilmiştir (36,37,38).

Gebeliğin genellikle sonraki yıllarda meme kanserine yakalanma riskini azalttığı düşünülmektedir. Bir kadın ilk tam süreli hamileliğinde ne kadar gençse, meme kanseri riskinin o kadar düşük olduğu ve ek gebeliklerin meme kanseri riskini daha da azalttığı bilinmektedir (39).

Doğum yaşı açısından meme kanseri riskinin araştırıldığı Norveç merkezli bir kohort çalışmasına göre, geç yaşta doğumda ( $\geq 35$  yaş) erken yaşta ( $< 20$  yaş) doğuma kıyasla meme kanseri riski 1,54 olduğu gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmaya göre, menopoz öncesi dönemde doğum yapmanın her ek 1 yıl ertelenmesi ile meme kanserine yakalanma riskinin %5 arttığını göstermiştir (41).

Emzirmenin meme kanserine karşı koruma sağladığı uzun süredir varsayılmaktadır. 1 yıl veya daha uzun süre emziren bir kadının genel meme kanserine yakalanma riski emzirdiği her 12 ay için %4 azaldığı gösterilmiştir (42,43).

#### 2.2.4 Yaşam tarzı ve çevresel etkenler

Alkol tüketimi meme kanseri görülme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Kandaki östrojen ile ilgili hormonların seviyesini yükseltebilmesi ve östrojen reseptör yollarını tetikleyebilmesi sebebiyle alkol tüketimi, meme kanserinde risk faktörü olarak belirtilmektedir (44). 53 epidemiyolojik çalışmaya dayanan bir meta-analizin sonucuna göre, günde 35-44 gram alkol alımının meme kanseri riskini %32 artırabildiğini ve günde her ilave 10 gram alkol için risk oranında %7,1'lik bir artış olduğu gösterilmiştir (45). Bir diğer 1980-2008 yılları arasında yapılan prospektif kohort çalışmasında, düşük düzeyde alkol tüketimi ile meme kanseri riski araştırılmış, 5-9.9 g/gün veya haftada 3-6 bardak şarap olarak tanımlanan düşük düzeyde alkol tüketimi olan kadınlarda risk oranı %15 olarak bulunmuş. Günde en az iki alkollü içki veya günde 30 g'dan fazla alkollü içecek tüketen kadınların meme kanseri geliştirme riski ise %51 daha fazla olarak bulunmuş (46). Sigara kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişki tam olarak tanımlanmamasına rağmen, meme sıvısında sigara kullanımına bağlı mutajenlerin tespiti, sigara kullanımının karsinojenik etkisi olabildiğini göstermektedir (47). Yapılan bir çalışmada, yüksek miktar ve uzun süre sigara içmek meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiş (48). Bir diğer çalışmada hem sigara hem de alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riski yüksek bulunmuştur (49). Ayrıca bugüne kadar yapılan çalışmalar, özellikle erken yaşta sigara içmenin meme kanseri oluşumunda daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir (50,51).

Beslenme, meme kanseri risk faktörleri arasında değiştirilebilen risk faktörlerinden birisi olarak bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada, gıdalar ve meme kanseri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Yüksek miktarda kırmızı et, hayvansal yağlar ve rafine karbonhidrat alımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmişken (52,53) meyve, sebze, kepekli tahıllar ve lif alımının meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiş (54,55). Bir çalışmada, plazma alfa karoten seviyeleri en düşük çeyreğinden daha fazla olan kadınlarda %40'ın üzerinde daha düşük invaziv meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuş (56). Çok fazla yağ içeren modern batı diyeti ve özellikle doymuş yağ içeren aşırı yağlı beslenme meme kanserli hastalarda daha yüksek mortalite riski ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (57).

Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin meme kanseri riskinde koruyucu bir rolü olduğunu öne sürmektedir. Yetişkinlerde fiziksel aktivite ile meme kanseri riskinin ters orantılı olduğu gösterilmiş çalışmalar bulunmaktadır (58,59). Fiziksel aktivitenin postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki östrojen düzeylerini azalttığı ve düşük östrojen düzeylerinin de buna bağlı olarak daha düşük meme kanseri riski ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (60,61,62,63).

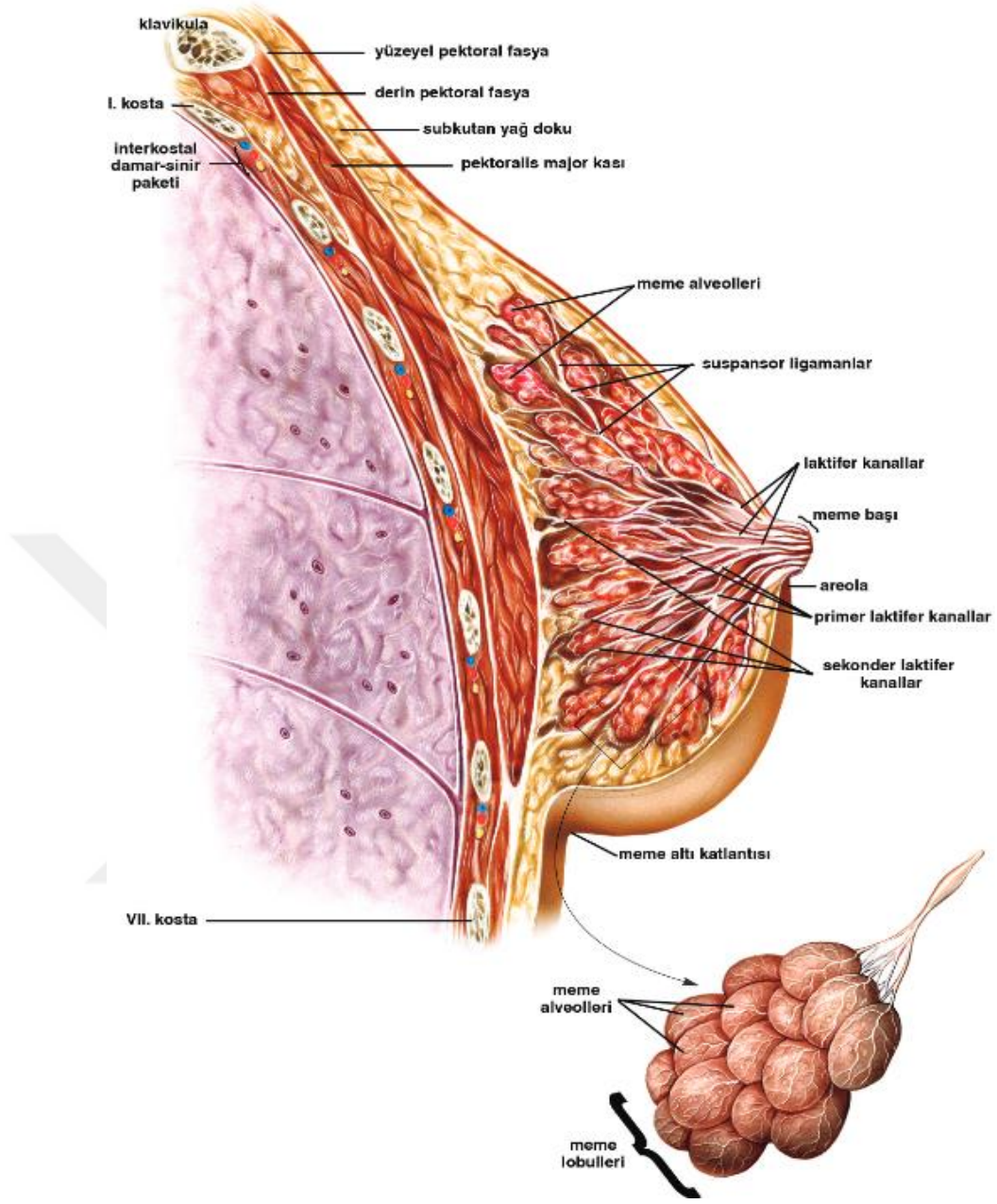
Medikal prosedürler de dahil olmak üzere yüksek dozda radyasyona maruz kalmanın meme kanseri riskini artırıcı bir faktör olarak bildirilmiştir. Timus bezinin boyutunu küçültmek için çocuklara verilen veya tüberküloz için akciğer çökmesi tedavisi sırasında kullanılan göğse yüksek doz iyonlaştırıcı radyasyonun, daha sonrasında gelişebilecek olan meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (64,65).

### **2.2.5 Memenin anatomik ve fizyolojik yapısı**

Meme bezleri hem kadınlarda hem de erkeklerde bulunur, ancak tipik olarak yalnızca doğum sonrası kadınlarda işlevseldir ve meme yapısı da memenin özel işlevini yansıtmaktadır. Anatomik olarak yetişkin bir meme, göğüs kafesinin tepesinde bulunan pektoralis kasının üzerinde bulunur. Hemisferik şekilde olan memenin taban çapı 10-12 santimetredir ve her bir meme yaklaşık olarak 150-225 gr ağırlığındadır. Memenin yapısı, laktiferöz kanallar ve loblardan oluşmaktadır ve bunlar meme başı-areola yapısını (nipple-areola kompleksi) çevrelemektedirler. Göğüs dokusu, göğsün ortasındaki sert düz kemik olan sternumun kenarından orta aksillanın merkezi denilen aksiller çizgiye yatay olarak yan yana uzanır. Aksiller kuyruk "Spence'in koltuk altı kuyruğu" adı verilen bir meme dokusu kuyruğu aksillanın tepesine veya koltuk altına kadar uzanır. Arkada pektoral fasya ile önde yüzeysel fasyanın derin tabakası arasında uzanan memenin arkasındaki boşluk ile ayrılmaktadır ve gevşek bağ dokularını içerir. Bu potansiyel boşluğa Chassaignac bursa, retromamariyal aralık veya submamariyal seröz bursa denir. Bu boşluk, göğüs duvarında, pektoral fasya üzerinde memenin hareketliliğine yardımcı olur (66).

Meme dokusu, bol miktarda yağ dokusu, memenin büyüklüğünü belirleyici yağ dokusu ve meme bezlerinden oluşmaktadır. Meme dokusu fasya adı verilen ince bir yağ dokusu tabakası ile çevrilidir ve bu fasyanın derin tabakası pektoralis kasının hemen üzerinde, yüzeysel tabakası ise derinin hemen altında yer alır. Memeyi örten deri aynı vücudun başka yerlerindeki deri gibi ter bezlerine, kıl köklerine ve diğer özelliklere sahiptir. Dokunun epitel bileşeni, sütün yapıldığı ve meme ucuna giden kanallara bağlanan lobüllerden oluşur. Bu lobüller ve kanallar, memenin çoğunluğunu oluşturan arka plan fibröz doku ve yağ dokusu boyunca yayılır (67,68).

Meme dokusu topluca meme bezlerini oluşturan her birinde birden çok lobül bulunduran 15-20 büyük lob, yağ dokusu ve yağ dokusundan oluşur ve memenin asıl büyüklüğünü belirleyen yağ dokusu miktarıdır. Yoğun yağ dokusuna gömülü olan meme bezleri, askı bantları veya onu loblara bölen ve dermisten derin fasyaya kadar uzanan Cooper bağları (Cooper's ligament) ile ayrılır. Erişkin memede alveoller, duktuslar ve stromal elemanlar bulunur. Anatomik olarak, alveoller lobülleri, lobüller de lobları oluşturmaktadır. Her bir meme 15-20 lob, her bir meme lobu 20-40 lobül, her lobül ise 10-100 alveoldan oluşur (69). Her bir lob içindeki lobüller, sırasıyla meme ucunun yüzeyine açılan tek bir laktiferöz (süt veren) kanala akan bir dizi intralobüler kanala akar. Bu laktiferöz kanallarının açıldığı, memenin tepesinde bulunan çıkıntıya meme başı (papilla) denir ve papillayı çevreleyen pigmentli alana ise areola denir. Areolada, ter bezleri, yağ bezleri vardır ve yüzeyinde çıkıntı şeklinde Montgomery tüberkülleri (aksesuar meme bezleri) ya da areolar tüberküller bulunmaktadır. Hamilelik sırasında büyüyen bezler, yağlı madde salgırlar ve laktasyon sırasında bu salgı meme başının yumulmasına yardımcı olur. Meme başının uç kısmında çok fazla sayıda duyu sinirleri bulunur ve süt salınımı ise bebeğin emme hareketi ile nöral ve nörohümorale yolakların uyarılması sonucu gerçekleşir. Süt üretimi loblarda, üretilen laktasyon ürünleri ise duktuslar aracılığıyla taşınır. Areolanın derinliklerinde sütlü kanallar, küçük bir rezervuar görevi gören laktiferöz sinüse doğru hafifçe genişler ve laktasyon döneminde süt bu kanalda birikir. Emzirme olmayan bir memede süt veren kanalın açıklığı genellikle keratinle tıkanır (66).



Şekil 4. Memenin anatomisi (66)

### 2.3 Memenin Histopatolojik ve Moleküler Sınıflandırılması

Meme kanseri sadece farklı biyolojik karakterlere değil, aynı zamanda klinik davranışlara da sahip olan çok sayıda farklı özellikleri içeren heterojen bir hastalıktır.

Meme kanserinin aslında aynı anatomik organı etkileyen ve aynı anatomik kökenden kaynaklanan, farklı risk faktörleri, klinik bulguları, patolojik özellikleri,

tedaviye farklı yanıt veren ve sonuçları olan farklı hastalıkların bir toplamı olduğunu öne süren birçok kanıt vardır (70,71,72).

### **2.3.1 Meme kanserinin histolojik sınıflandırması**

Mikroskopik yöntemler meme kanserinin geleneksel sınıflandırmasında kullanılmaktadır. Meme kanseri hücrelerinin boyutuna, düzeni ve şekline dayanılarak yapılan sınıflandırmaya histolojik veya morfolojik sınıflandırma denir ve histolojik tip tümörün büyüme paternini ifade etmektedir. Histolojik sınıflandırmada kanserin gelişmiş olduğu bölge de önem arz etmektedir. Histopatolojik pratikte, tümörün alt sınıflamalarına ek olarak memedeki tümörün yerleşiminden çok, hücre tipi özellikleri, hücre sayısı, sekresyonun tipi ve yeri, immünohistokimyasal profil ve mimari özellikleri tümörün duktal mı yoksa lobüler mi olduğunu belirlemektedir (73,74). Süt kanallarında gelişmiş kanser duktal, süt bezinde gelişen kanser lobüler olarak adlandırılmaktadır. Yeni teşhis edilen meme kanseri vakalarının yaklaşık %50 ile %80'i invaziv duktal karsinom (IDC) olarak; geri kalan vakalar ise invaziv lobüler karsinom (ILC) olarak sınıflandırılır (75). Meme karsinomlarından en yaygın türü, invaziv duktal karsinomlar ise eğer karakteristik bir histolojik tip olarak belirlenecek yeterli morfolojik özellikler göstermezler ise "spesifik tip yok" IDC-NST veya "başka türlü tanımlanamayan" IDC-NOS olarak sınıflandırılırlar. Eğer yeterli ayırt edici özellikler ve özel hücresel ve moleküler davranış sunarlarsa, "özel tip" IDC-ST olarak da kabul edilebilirler (76,77).

Meme kanseri sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre, 17'den fazla olmak üzere çok sayıda varyantı, farklı histolojik türün olduğunu belirtmektedir (60).

### **2.3.1.1 In situ karsinoma**

#### **2.3.1.1.1 Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)**

Duktal karsinoma in situ (DCIS), invaziv olmayan ancak invaziv meme kanserinin öncü potansiyel lezyonu olarak tanımlanan bir malign meme hastalığıdır (78). Miyoepitelyal tabaka veya bazal membranda invazyon olmayan, meme kanalları içindeki malign epitel hücreleri ile karakterize edilir (79). Miyoepitelyal hücre bazal membranı ile sınırlı meme duktal-lobüller ünitesindeki epitel hücrelerinin klonal çoğalması olan Duktal karsinoma in situ (DCIS), miyoepitelyal hücre tabakasında olan bu sınırlama ile invaziv meme karsinomundan ayrılır (80).

#### **2.3.1.1.2 Lobüller karsinoma in situ (LCIS)**

Lobüller Karsinoma In Situ (LCIS) laktasyon sırasında süt üretiminin yapıldığı epitel yapılar olan lobüller merkezli bir proliferasyondur ve asinüslerin çoğunu (>%50) dolduran ve genişleten neoplastik hücrelerden oluşmaktadır (81). Klasik LCIS klinik veya mamagrofik bir bulgusu olmaması sebebiyle, genellikle başka bir lezyonu hedefleyen bir meme iğnesi çekirdek biyopsisinde veya cerrahi eksizyon numunesinde tesadüfen görülen bir bulgudur. Bu nedenle, LCIS'in gerçek insidansını tahmin etmek zordur. LCIS ağırlıklı olarak premenopozal kadınlarda görülür (81,82).

### **2.3.1.2 İnvaziv karsinoma**

#### **2.3.1.2.1 İnvaziv duktal karsinoma (IDC)**

İnvaziv duktal karsinoma (IDC) stromal invazyon ile malign duktal proliferasyona sahip meme kanserleridir (83). IDC spesifik olmayan tip (NST), histolojik alt tiplerinden invaziv karsinomalar içinde en yaygın olanıdır ve tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %40 ila %75'ini oluşturmaktadır (77,84).

### 2.3.1.2.2 İnvaziv lobüler karsinoma (ILC)

Memenin invaziv lobüler karsinomu (ILC), meme kanserinin en yaygın özel morfolojik alt tipi olarak bilinmektedir ve meme kanseri vakalarının %15'ini oluşturmaktadır (85). ILC'lerle ilişkili karakteristik ayrık fenotip göstermesi (kohezif olmayan), hücre-hücre adezyon özelliklerinin düzensizliğine sebep olan, E-kadherin kaybından kaynaklanır. E-kadherin, komşu hücrelerde homofilik bir şekilde kendisine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlayan, kalsiyuma bağımlı bir transmembran proteindir. (85). ILC'lerin yaklaşık %90'ında, genetik düzeyde değişiklikler sebebiyle E-kadherin protein ekspresyonu görülmemektedir (86,87)

### 2.3.2 Meme kanserinin moleküler sınıflandırılması

Meme kanserinin çeşitli klinik ve terapötik yanıt modellerine sahip olan fizyolojik ve fenotipik olarak farklı bir hastalık grubu olması sebebiyle sadece tümörün nükleer derecesi, tübüler derecesi, mitotik indeksi, histolojik derecesi ve mimari özellikler ile morfolojik sınıflandırmanın ve de tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu gibi klinik patolojik parametrelerin günümüz modern tıbbında meme tümörünün patofizyolojizisini anlamakta yetersiz kalmaktadır (88). Bu sebeple birçok çalışma, klinik bakıma, epidemiyolojik ve fonksiyonel çalışmaların oluşturulmasına ve klinik deneylerin yürütülmesine yardımcı olmak amacıyla, bu tümörleri sınıflara veya birimlere ayırmaya odaklanmaktadır (89,90). 2000li yılların başında, Perou, Sorlie ve meslektaşları, gen ekspresyon profillerindeki benzerliklere göre meme kanserini farklı alt gruplara ayırmak için cDNA mikroçip yaklaşımını kullanmışlar ve yaptıkları çalışmalarda, meme kanserinin farklı alt tipleri olduğunu göstermişlerdir (91,92,93). Çalışmaları sonucunda, HER2 (HER2+), üçlü negatif (TN), Luminal A ve Luminal B isimli dört moleküler alt tipi tanımlanmıştır (94). Bu alt tiplerin belirlenmesinde kilit rol oynayan gen grupları hormon reseptörleri olarak östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR), HER2 (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) ve hücre proliferasyon düzenleyici gen (Ki-67)'dir.

Luminal A ve Luminal B tiplerinin her ikisi de östrojen reseptörü (ER)-pozitifken, bazal benzeri meme kanserleri genellikle ER-negatif, progesteron-reseptör (PR)-negatif ve HER2-negatif tümörlerdir (95).

### **2.3.2.1 Luminal A**

Yeni teşhis edilen meme kanseri vakalarının çoğu, tüm vakaların yaklaşık %50'sini oluşturan bu moleküler alt gruba sahiptir (73). Bu alt tipin immünohistokimya profili, ER+ ( $\geq 1\%$ ), yüksek PR ekspresyonu ( $\geq 20\%$ ), HER2- ( $\leq 10\%$ ), ve düşük Ki-67 ekspresyonu ( $<14\%$ ) olarak tanımlanmıştır (96). Ayrıca Luminal A alt tipi, genel olarak histolojik olarak düşük derecededir, daha az lenf düğümü tutulumuna, daha yavaş bir klinik sürece ve daha olumlu prognoza sahiptir (94,97). Hormon reseptörlerinin pozitif durumundan dolayı, Luminal A tümörlü hastalar, endokrin tedavisine dayalı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (98).

### **2.3.2.2 Luminal B**

Luminal B meme kanseri alt grubu, invaziv meme kanseri vakalarının yaklaşık %20 ila %30'unu oluşturmaktadır (99). Immünofenotipik olarak karakterizasyonu ER+ ( $\geq 1\%$ ), PR- veya  $< 20\%$ , HER2- ( $\leq 10\%$ ) ve yüksek Ki-67 seviyeleri ( $\geq 20\%$ ); veya Luminal B (HER2+): ER+ ( $\geq 1\%$ ), HER2+ ( $> 10\%$ ) ve herhangi bir düzeyde PR ve Ki-67 şeklinde tanımlanmaktadır (96,100). Luminal A alt grubu ile karşılaştırıldığında, Luminal B kanserleri genellikle histolojik olarak yüksek derecededir ve bu nedenle daha agresif kanser alt grubu olarak ifade edilmektedir (95). Luminal B, ER+ meme kanseri vakalarının en agresif alt tipi olarak bilinmektedir ve çoğunlukla tek başına hormon tedavisine yanıt vermez (101). Luminal B moleküler alt tipinde görülen, hücre proliferasyon genlerindeki yüksek ekspresyon ve bazı büyüme faktörlerinin alternatif yollarındaki aktivasyon, Luminal A ve Luminal B moleküler alt tipleri arasındaki birincil farklılıklardır (102).

### 2.3.2.3 Her 2 pozitif

Meme kanserinde HER2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu, malignite ve kötü prognoz ile bağlantılıdır (95,103). Teşhis edilen meme kanseri vakalarının %15 ila %20'sini oluşturmaktadır ve karakterizasyonu yüksek HER2 ekspresyonu ( $> \%10$ ), ER ( $< \%1$ ) ve PR ( $< \%20$ ) negatifliği ve yüksek Ki-67 ekspresyonu ( $> \%20$ ) ile yapılmaktadır. HER2 proteininin yüksek ekspresyonu ve gen düzeyinde amplifikasyon, daha yüksek histolojik derece, yüksek proliferatif indekse ve metastaz eğilimlerine sahip tümörlerle ilişkilendirilmektedir (96).

HER2 tirozin kinaz aktivitesini inhibe edip bu reseptörlerin sinyal iletimini baskılayan ilaçlar olarak Lapatinib gibi reseptör tirozin kinaz inhibitörlerine ve Trastuzumab gibi hümanize monoklonal antikörlere daha iyi yanıt verebilmektedir (95,104).

### 2.3.2.4 Üçlü negatif tümörler (TN)

Üçlü negatif meme kanseri (TN) grubu, tüm meme kanseri vakalarının %10 ila %20'sini temsil eder ve bu moleküler alt tipin karakterizasyonu hormon reseptörleri ER ( $< \%1$ ) ile PR ( $< \%20$ ) ve onkoprotein HER2'nin ( $\leq \%10$ ) ekspresyon eksikliği ile yapılmaktadır. Ayrıca yüksek Ki-67 indeksine ( $> \%30$ ) sahip olmaları ile fazlaca proliferatif tümörler olarak bilinmektedirler (93,95). Farklı klinik ve patolojik özelliklere sahip olan bu grup, nispeten kötü prognozlu ve agresif davranışlı tümörler olarak bilinmektedirler ve bu tümörler genellikle BRCA1 mutasyonlu taşıyan hastalarda, genç kadınlarda ve Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha sık görülmektedir. (105,106).

2000'lerde üçlü negatif meme kanseri (TN), ER, PR ve HER2 ekspresyonlarından yoksun meme kanseri alt kümesine verilen isim olarak ortaya çıkmış, ve yapılan gen ekspresyonu mikroçip çalışmaları ile keşfedilen bazal benzeri alt tipi ile ilişkili klinik bir tip olarak görülmüş olması sebebiyle daha sonralarda yapılan çalışmalar üçlü negatif meme kanserinin genetik, transkripsiyonel, histolojik ve klinik

farklılıklara sahip çeşitli tipleri kapsayan bir genel terim olarak kabul edildi (107,108,109). Böylece üçlü negatif tümörler; iki bazal hücre benzeri kanserler (BL1 ve BL2), bir immünomodülatör (IM), bir mezenkimal (M), bir mezenkimal gövde benzeri (MSL) ve lümen AR (LAR) gibi farklı alt tiplere ayrılmaktadırlar (110,11,112).

Bazal hücre benzeri kanserler bazal bir gen ekspresyonu modeline sahiptirler, ancak bağışıklık tepkisinde farklılıklar göstermektedirler. Üçlü negatif tümörlerin yaklaşık %56 ila %85'ini bazal hücre benzeri meme kanserleri oluşturur. Bazı üçlü negatif tümörler bazal benzeri tümörlerin gen ekspresyon profilinden yoksundurlar ve bu tümörler genellikle daha küçük ve olumlu prognoza sahip olma eğiliminde olan normal benzeri meme kanserleri olarak sınıflandırılırlar (113,114).

Moleküler Subtipler	Luminal A	Luminal B		HER2	TN
		(HER2-)	(HER2+)		
Biyobelirteç	ER+ PR+ HER2- Ki67 düşük	ER+ PR- HER2- Ki67 düşük/yüksek	ER+ PR-/ + HER2+ Ki67 düşük/yüksek	ER- PR- HER2+ Ki67 yüksek	ER- PR- HER2- Ki67 yüksek
Vakaların Sıklığı (%)	40-50	20-30		15-20	10-20
Histolojik Derece	1. Derece	2. Derece		3. Derece	3. Derece
Prognoz	İyi	Orta		Zayıf	Zayıf

Şekil 5. Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin sınıflandırılması (104)

## 2.4 Benign Meme Hastalıkları

Benign meme hastalıkları çeşitli semptomlar sergileyen lezyonların çeşitli lezyon spektrumu olarak ifade edilmektedir ve gelişimsel anormallikler, enflamatuar lezyonlar, epitelyal ve stromal proliferasyonlar ve neoplazmalar dahil olmak üzere heterojen bir lezyon grubundan oluşmaktadır (115). Meme kanseri insidasının menopoz sonrası dönemde yüksek olduğu görülürken, benign meme hastalıkları insidasını doğurganlık çağındaki kadınlarda daha yaygın görülmektedir ve 30 ila 50 yaş arasındaki kadınlarda insidans en yüksek seviyededir (116). Benign meme hastalıkları

her iki memede de daha sonrasında gelişebilecek meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür (117).

#### **2.4.1 Gelişimsel anormallikler**

Anormal meme dokusu veya fazla sayıda meme dokusu olarak tanımlanan, memenin en sık görülen gelişimsel anomalisi, doğumsal ektopik meme anomalisidir ve genellikle süt hattı boyunca, özellikle göğüs duvarı, vulva ve koltuk altı bölgelerinde sık görülmektedir (115).

#### **2.4.2 Fibrokistik değişiklikler**

Fibrokistik değişiklikler benign meme hastalıklarının arasında en sık görülen lezyon türüdür ve sıklıkla 20 ile 50 yaş arasında premenopoz dönemindeki kadınlarda görülmektedir (118,119). Multifokal ve bilaterak olarak görülebilen fibrokistik değişikliklerin en yaygın semptomları meme ağrısı ve hassas nodüllerdir (120). İlk histolojik sınıflandırma Dupont ve Page (1985) tarafından yapılmış ve bu sınıflandırma sisteminde proliferatif olmayan lezyonlar, atipi olmayan proliferatif lezyonlar ve atipili proliferatif lezyonlar (atipik hiperplazi) olarak ikiye ayrılmıştır (121).

#### **2.4.3 İnflamatuvar meme hastalıkları**

Lohusalık veya laktasyon mastiti olarak da bilinen emzirme ile ilişkili olarak ortaya çıkan inflamatuvar meme rahatsızlıklarına puerperal mastit denir ve genellikle doğumdan sonraki ilk 3 ay içerisinde, emzirmeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır, apse oluşumuna ve septisemiye sebep olabilmektedir (115,122). Laktasyon dönemi dışında meydana gelen tüm mastit formları için lohusalık dışı mastit denir ve en yaygın olarak bakteriyel mastit, bakteriyel olmayan mastit ve lohusalık dışı mastitisin özel formlarını içermektedir (115,123).

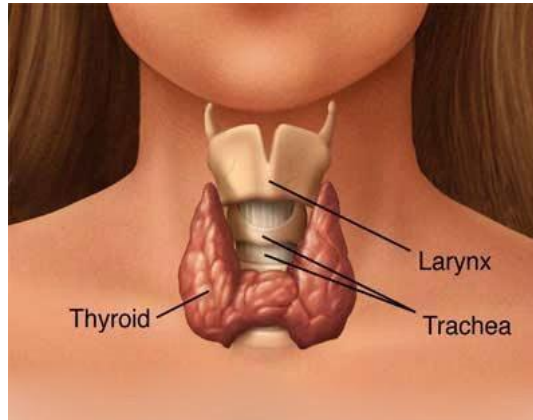
#### 2.4.4 Neoplazmlar

Memenin en yaygın iyi huylu tümörü olarak kabul edilen fibroadenom, sıklıkla erken üreme döneminde ve asemptomatik kadınların %25'inde görülmekle beraber, 15 ile 35 yaş arasında en yüksek insidans oranına sahiptir (124). Fibroadenom gelişme mekanizmasının üreme hormonlarına bağımlı olduğu düşünülmele beraber, gebelik veya östrojen tedavisi sırasında tümörde büyüme ve menopoz sırasında tümörde küçülme görülebilir (125).

20 yaşından önce oral kontraseptif kullanımı ile fibroadenom riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (126). Fibroadenom, stromal ve epitel bağ dokusu hücrelerinin proliferasyonundan meydana gelmektedir (127).

#### 2.5 Tiroid Bezi ve Önemi

Boyunda, gırtlığın hemen altında, tiroid adı verilen kelebek şeklinde bir endokrin bezi bulunur ve vücudun sadece endokrin hormonları üretmek için kullanılan en büyük organı tiroid bezidir (128,129).



Şekil 6. Anatomik olarak tiroid bezinin yeri (130)

Tiroid hormonlarının üretiminden ve salgılanmasından sorumlu foliküler hücrelerden oluşur ve bir isthmus ile birleştirilmiş iki lobu vardır. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini tiroid bezinin işlevini düzenler. Bu, tirotropin salgılatıcı

hormonun (TRH) hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormonun (TSH) salınmasını tetikleyen hipotalamustan salındığı bir süreci içerir. TSH daha sonra tiroid bezini tiroid hormonları üretmesi ve salgılaması için uyarır (131).

### 2.5.1 Tiroid hormonlarının biyosentezi ve düzenlenmesi

Tiroid bezi iki ana hormon üretmekten sorumludur: tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3). T4, T3'ten daha büyük miktarlarda üretilirken, T3 biyolojik olarak daha aktiftir. Tiroid hormonlarının en önemli bileşeni iyottur ve iyot T4'ün ağırlığının %65'ini ve T3'ün ağırlığının %58'ini oluşturmaktadır (132).

Tiroid hormon biyosentezi süreci, iyotun diyetten alınmasını ve sodyum iyodür simpatörü (NIS) aracılığıyla tiroid foliküler hücrelerine taşınmasını içerir (133). Diyetten alınan iyot emilir ve dolaşımında iyodür olarak taşınır (132). NIS aracılığıyla gerçekleştirilen iyot translokasyonunda, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz taşıyıcısı tarafından üretilen Na<sup>+</sup> konsantrasyon gradyanını bir itici güç olarak kullanılmaktadır ve NIS aracılığıyla tiroid foliküler hücrelerine taşınan iyot apikal membrandaki pendirin taşıyıcısı ile foliküler lümene geçmektedir. Tiroid hormon sentezinde rol oynayan bir diğer protein, tiroglobulin (Tg), endoplazmik retikulumda tirozin kalıntılarından sentezlenir ve daha sonra Tg, ekzositoz süreci ile foliküler lümene salgılanır. Tiroid foliküler hücrelerinin apikal zarında, iyodürün iyodine oksidasyonu tiroid peroksidaz (TPO) enzimi ile hidrojen peroksit varlığında gerçekleşir. Daha sonra Tg, oksitlenmiş iyot ile iyodinaz enzimi aracılığıyla katalizlenerek organifiye edilir. Tg'de bulunan hidroksil gruplarının oksitlenmiş iyodin ile yer değiştirmesi sonucu monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşmaktadır (133). Foliküler hücrelerde tiroid hormonları, iyotun amino asit tirozin ile birleşmesiyle oluşur. T4, iki DIT molekülünün bağlanmasıyla oluşturulurken, T3, bir DIT molekülü ile bir MIT molekülünün bağlanmasıyla üretilir (133). Tiroid hormonları, foliküler lümeninde depolanmak üzere tiroglobuline bağlanır ve bir süre burada depolandıktan sonra, Tg proteoliz yoluyla parçalanır. Bunun sonucunda MIT, DIT, T3 ve T4 serbest bırakılır. Ayrıca, T4, deiyodinaz enzimleri deiyodinaz 1 (DIO1) ve deiyodinaz 2 (DIO2) tarafından aktif tiroid hormonu T3'e dönüştürülerek T3 üretiminde rol oynamaktadırlar (133,134). T3,

periferik hedef dokulardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR $\alpha$  ve TR $\beta$ ) bağlanır ve bir dizi sistemik etki göstermektedir. T4 ve T3'ün her ikisi de kanda, plazma proteinlerine, özellikle tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), ayrıca albümin ve transtiretin'e bağlı olarak taşınır (135).

Tiroid hormonlarının üretimi ve salınımı, negatif bir geri bildirim mekanizmasıyla düzenlenmektedir. Kan dolaşımındaki düşük tiroid hormon seviyeleri, tiroid bezini daha fazla tiroid hormonu üretmesi ve salgılaması için uyaran TRH ve TSH salınımını tetikler. Ancak, kan dolaşımındaki yüksek tiroid hormon seviyeleri, TRH ve TSH salınımını engelleyerek tiroid hormonlarının üretimi ve salgılanmasında azalmaya yol açar (136). Tiroid hormon üretimi ve düzenlenmesinde rol oynayan bir diğer etken ise iyottur. Diyetle yeterli iyot alımının olmaması, tiroid hormon düzeylerinin düşmesine ve buna bağlı olarak yüksek miktarda TSH üretimine ve tiroid bezi uyarımına sebep olmaktadır. Aksine, yüksek miktarda iyot varlığında ise, tiroid hormon sentezi inhibe olmaktadır (137).

### **2.5.2 Tiroid hormonları görevleri**

Vücudun metabolizması, büyümesi ve gelişmesi tiroid hormonları tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir. Üreme, nörolojik, iskelet ve kardiyovasküler sistemler dahil olmak üzere hemen hemen tüm organ sistemleri üzerinde etkileri vardır. Vücut ağırlığını ve enerji dengesini düzenlemeye ek olarak, tiroid hormonları termogenez ve ısı oluşumunda da yer alırlar. Özellikle doğum öncesi ve yenidoğan dönemlerinde sağlıklı beyin büyümesi ve işlevi için de önemli rol oynamaktadırlar. (138). Merkezi sinir sisteminin uygun şekilde büyümesi ve gelişmesi de tiroid hormonlarına bağlıdır. Nöronların farklılaşması ve olgunlaşmasının yanı sıra sinir liflerini örten ve sinir uyarılarının iletilmesini kolaylaştıran miyelin gelişimi için de gereklidirler (139).

### **2.5.3 Tiroid fonksiyon testleri**

Tiroid fonksiyon testleri, metabolizmanın düzenlenmesi, normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi için gerekli olan tiroid bezinin fonksiyonunu değerlendirmek

için kullanılmaktadır. Tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan testler TSH, serbest tiroksin (fT4) ve serbest triiyodotironin (fT3) serum düzeylerinin ve tiroid otoantikör seviyelerinin ölçümünü içerir (140).

### **2.5.3.1 TSH**

TSH değerlendirmesi, hastaların çoğunda tiroid fonksiyonunu belirlemede en değerli testtir. Eğer TSH seviyeleri normal aralık içindeyse daha fazla değerlendirme gerekli değildir. Ancak, klinisyenlerin TSH değerlerini yorumlarken dikkate alması gereken kritik bir nokta, TSH düzeyinin normal aralık içinde olması veya yakın bulunması, tek bir TSH ölçümü ile herhangi bir klinik karar vermek için çoğunlukla yetersiz olmasıdır. TSH seviyeleri tiroid dışı hastalıklardan, ilaçlardan ve diğer faktörlerden etkilenebilir ve bu da bazı durumlarda sonuçların doğru yorumlanmasında kısıtlayıcı olabilir. Öyle ki, TSH ve tiroid hormonları arasındaki ters logaritmik lineer ilişkiden kaynaklı olarak, fT3 ve/veya fT4'teki çok küçük değişiklikler TSH düzeylerinde çok büyük değişikliklere sebep olmaktadır. Bu nedenle, TSH düzeyi ölçümü yanında, fT3 ve fT4 düzeyi ölçümleri gibi diğer laboratuvar testleri de eşlik etmelidir. (140).

### **2.5.3.2 fT4 ve fT3 konsantrasyonu**

TSH düzeyi değerlendirmesinin dışında, fT3 ve fT4 serum düzeylerinin ölçümü en sık istenen ve tiroid fonksiyon değerlendirmesinde önemli rol oynayan tiroid fonksiyon testleridir. fT4 ve fT3 hormonları taşıyıcı proteinlere bağlı olmadığından ve nükleer reseptörlere bağlanmak için hücre zarları boyunca yayılabileceğinden, bu ölçümler dokulardaki tiroid hormonu etkisini yansıtmada çoğunlukla toplam T3 ve T4 ölçümlerinden daha doğrudur. Hipertiroidizm, hipotiroidizm ve tiroid nodülleri dahil olmak üzere birçok tiroid bozukluklarının tanı ve tedavisinde fT3 ve fT4 ölçümlerinde klinikte yararlanılmaktadır. Subklinik hipertiroidizm ve hipotiroidizmin tanı ve yönetiminde, fT4 düzeylerinden klinik anlamda önemli ölçüde yararlanır. Ancak fT3 ve fT4 ölçümlerinin klinik yorumuna klinik değerlendirme ve TSH, anti-tiroid antikörleri ve tiroid görüntüleme gibi diğer laboratuvar testleri eşlik etmelidir (140).

### 2.5.3.3 Tiroid otoantikör testleri

Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikörleri, tiroid bezinin dokusunu hedef alan ve ona saldıran bağışıklık sistemi tarafından üretilen otoantikörlerdir. TPO, tiroid bezinde bulunan ve tiroid hormonlarının üretiminde kilit rol oynayan bir enzimdir. Bağışıklık sistemi anti-TPO antikörleri ürettiğinde, bunlar TPO enzimine bağlanıp ona zarar vererek iltihaplanmaya ve tiroid bezinde hasara yol açabilmektedir. Anti-TPO antikörleri, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıkları için yaygın olarak bir belirteç olarak kullanılır (141).

Tiroglobulin, tiroid bezi tarafından üretilen ve tiroid hormonlarının sentezinde çok önemli bir rol oynayan bir proteindir. Anti-tiroglobulin (anti-TG) antikörleri, tiroglobulini hedefleyen ve aynı anti-TPO antikörleri gibi, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi tiroid otoimmün hastalıkları olan hastaların kanında saptanabilen otoantikörlerdir. Kanda anti-TG antikörlerinin varlığı genellikle bu durumlar için tanısal bir belirteç olarak kullanılır. Ancak, otoimmün tiroid hastalığı ve yüksek seviyelerde anti-TPO antikörleri olan kişilerde yüksek seviyelerde anti-TG antikörleri gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, anti-TG antikörlerinin sınırlı tanısal değere sahip olduğu ileri sürülmektedir. Genel olarak, anti-TG ölçümleri, otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde değerli bilgiler sağlayabilir, ancak bunların yorumlanması diğer klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesi ile yapılmalıdır (142). Bir diğer otoantikör ise tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSH-R) antikörleridir. TSH-R antikörleri Graves hastalığına spesifiktir ve bu şekilde diğer hipertiroidizm türlerinden ayırabilmektedir (143).

Tiroid otoantikörlerinin test edilmesi tanı, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve gelecekteki hastalığı tahmin etmek için çok önemlidir. Genel olarak, anti-TPO, anti-TG ve TSHR antikörlerinin ölçülmesi, otoimmün tiroid hastalıklarını (OITH) teşhis etmek ve yönetmek, olası oluşabilecek hastalıkları tahmin etmek, hastalık aktivitesini izlemek ve tedaviye rehberlik etmek için gereklidir (144).

## **2.6. Tiroid Bezi Hastalıkları**

### **2.6.1 Subklinik hipotiroidizm**

Subklinik hipotiroidizm, yüksek TSH seviyesi ancak fT4 seviyelerinin normal aralıkta olması ile karakterize edilen, daha hafif bir hipotiroidizm şeklidir. Subklinik hipotiroidizmi olan kişilerde genellikle semptom görülmez ve çoğunlukla rutin kan testi esnasında tesadüfen teşhis edilmektedir. Yaşla birlikte artmakta olan subklinik hipotiroidizm, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle beraber subklinik hipotiroidizmin toplumdaki prevalansı %3 ile %8 arasındadır (145,146). Serum TSH seviyeleri için kesin üst sınırı belirlenmesinde hala anlaşmazlıklar olması sebebiyle serum TSH'nin (<10 mIU/L) küçük yükselmelerinin klinik önemi ve tedavisi konusunda ortak bir kanıya henüz varılamamıştır (147). Pratikte, kalıcı serum TSH seviyeleri 10.0 mIU/L'nin üzerinde olan kişiler için rutin levotiroksin uygulaması ve TSH seviyeleri 10.0 mIU/L'nin altında olan kişiler için kişiselleştirilmiş tedavi şeklinde uygulanmaktadır (148).

### **2.6.2 Hipotiroidizm**

Hipotiroidizm, yaygın bir tiroid hormonu eksikliği durumudur. Kolaylıkla teşhis edilebilmesine rağmen tedavi edilmezse ciddi vakalarda potansiyel olarak ölümcül olan bir durumdur. Referans aralığın üzerinde TSH düzeyleri ve referans aralığının altında fT4 düzeyleri olması ile tanımlanmaktadır. Hipotiroidizimli hastalar için standart tedavi levotiroksin ile tiroid hormon replasmanı tedavisidir (149).

### **2.6.3 Subklinik hipertiroidizm**

Subklinik hipertiroidizmde, TSH seviyelerinin düşük olduğu ancak T4 seviyelerinin normal olduğu daha hafif bir hipertiroidizm şekli olarak tanımlanmaktadır. Genellikle rutin kan testleri sırasında tesadüfen teşhis edilmektedir ve herhangi bir semptom görülmeyebilir. Subklinik hipertiroidizmin prevalansı çocuklarda %0,5 ile yaşlı popülasyonda %15 şeklindedir (150).

Birden fazla faktör TSH sekresyonunda geçici azalmaya neden olabilir, bu nedenle bu durumlarda çeşitli testlerin bulgularını doğrulamak çok önemlidir. Hipertiroidizm ayırıcı tanısında hipofiz veya hipotalamik hastalık, ötiroid hasta sendromu ve ilaç aracılı TSH baskılanması kontrol edilmelidir. Ek olarak, gebeliğin ilk trimesterine sıklıkla düşük plazma TSH değeri eşlik etmektedir. Tipik olarak Graves hastalığı veya nodüler guatrın neden olduğu geçici veya kalıcı endojen tiroid hormonu fazlalığı, düşük serum TSH düzeylerinin nedeni olarak dikkate alınmalıdır (150).

Tiroid bezinden çok fazla tiroid hormonu salınımı, endojen subklinik hipertiroidizmin en sık nedenidir (151). Toksik multinodüler guatr, yaşlı insanlarda görülen subklinik hipertiroidizmin önde gelen nedeni olduğuna inanılmaktadır (152).

Subklinik hipertiroidizm tedavisinde ötiroid durumunu eski haline getirmek ve olası yan etkilerden kaçınmak amaçlanmıştır. Tıbbi tedavi (antitiroid ilaçlar ve beta-adrenerjik blokerler), radyoaktif uygulama veya cerrahi operasyonlar subklinik hipertiroidizm tedavi yöntemleridir (153).

#### **2.6.4 Hipertiroidizm/tirotoksikoz**

Hipertiroidizm, tiroid bezi tarafından aşırı tiroid hormonunun sentezlenip salgılandığı bir hastalıktır. Dolaşımdaki aşırı tiroid hormonlarının klinik sendromu tirotoksikoz olarak ifade edilmektedir. Düşük TSH konsantrasyonları ve yüksek serum tiroid hormon konsantrasyonları ile karakterize edilmektedir (154). Hipertiroidizmin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Toksik multinodüler guatr ve soliter toksik adenoma hipertiroidizmin diğer yaygın nedenlerindedir. Ayrıca, tirotoksikozun diğer önemli nedenleri arasında, iyot kaynaklı ve ilaca bağlı tiroid disfonksiyonu ve aşırı tiroid hormonlarının yapay olarak alımı yer almaktadır (154). Tedavi yöntemleri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi operasyon yer alır (155).

### **2.6.5 Otoimmün tiroid hastalıkları**

Otoimmün tiroid hastalığı (OITH), genel popülasyonda yüksek prevalans gösteren otoimmün bozukluklarının en yaygın örneklerinden biridir (156). OITH'nın en yaygın görülen türleri, Graves hastalığı ve Hashimoto Tiroiditi, inflamatuvar tiroid hastalıklarıdır (156). anti-TPO, anti-TG ve TSH-R antikoları, otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerde yaygın olarak saptanmaktadır (157). Hashimoto tiroiditi, otoimmün hipotiroidizmin ana nedeni iken, Graves hastalığı otoimmün hipertiroidizmin ana nedenidir (143). OITH, tiroid bezine karşı anormal bir bağışıklık cevabını tetikleyen genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır (158).

OITH olan hastaların yaklaşık %90-95'inde anti-TPO antikoları bulunurken, Graves hastalığı olan hastaların %80'i ve OITH olmayan hastaların %10-15'i aynı antikolara sahiptir. Hashimoto tiroiditinde antikor prevalansı %60-80, Graves hastalarında ise %50-60 arasındadır. Başka bir çalışma, anti-TG antikolarının OITH hastalarının %70-80'inde, Graves hastalarının %30-40'ında ve tiroid dışı bağışıklık bozukluğu olan hastaların %10-15'inde bulunduğunu göstermiştir (158).

### **2.7 Tiroid Hastalıkları ve Meme Kanseri İlişkisi**

Tiroid hastalıkları ve meme kanseri, dünya çapında kadınları etkileyen yaygın iki hastalık olması ve postmenopozal dönemde görülme sıklığının artması, bazı ortak değişkenlerin bu iki hastalığın etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (159). 40-45 arası yaş aralıklarını kapsayan normal yumurtlama döngülerinden menüstrüasyona geçiş menopoz dönemi olan perimenopoz dönemi, stres ve hormonal değişiklikleri içerdiğinden, kadınları olası hastalıklara savunmasız hale gelebildiği bir dönemdir. Yapılan istatistiklere göre, 35-65 yaş arası her 8 kadından 1'inde ve 65 yaş üstü her 5 kadından 1'inde tiroid hastalığı görülmüş (116).

Birçok epidemiyolojik çalışma, tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır, ancak çalışmalar tutarsız bulgularla sonuçlanmıştır. Pek çok

çalışmada, meme kanseri ile tiroid hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken (160,161,162), diğer çalışmalarda ise meme kanseri ile tiroid hastalıkları arasında bu ilişkiyi doğrulanmamıştır (163,164,165).

Tiroid hastalıkları ve otoimmünitesi ile meme kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar olmasına rağmen, moleküler mekanizmalar ve olası ilişki henüz tam olarak tanımlanamamış ve farklı hipotezler öne sürülmüştür.

Hem tiroid bezi hem de meme dokusunda bulunan NIS ve ayrıca meme bezlerinde yaygın olarak bulunan TSH reseptörlerinin varlığı, tiroid bezi ve meme dokusu arasındaki potansiyel etkileşimlerin temeli olabileceği vurgulanmıştır (166). Ayrıca, bazı endokrin uyarıcılar tiroid bezi ve meme dokularını aynı anda etkileyerek tiroid ve meme hastalıklarının birlikte ortaya çıkmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (167,168). Bir diğer öne sürülen hipotezde ise, bağışıklık sisteminin meme kanserinde karmaşık bir rol oynaması ve otoimmün faktörlerin meme kanseri gelişiminde yer alması, meme kanseri ve tiroid arasındaki ilişkide, meme kanseri ile anti-TPO ve anti-TG arasında olası korelasyonun olduğu düşünülmektedir (169).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, hipotiroidizm ve hipertiroidizm hastalıkları ile meme kanseri ile ilişkili risklerin arttığını bildirmişlerdir (170,171). Son yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, meme kanseri hastalarının %10,0-19,7'sinde belirgin hipotiroidizm ile yüksek serum TSH düzeyleri görülmüştür (172). İki örnekli Mendelian randomizasyon çalışmasında, yüksek TSH seviyeleri ve hipotiroidizm, meme kanseri (özellikle ER-pozitif tümörlü) ve tiroid kanseri görülme riskinin azalmasıyla ilişkilendirilirken, hipertiroidizm ve artan serbest tiroksin seviyeleri, meme kanseri riskinin yükselmesiyle (özellikle ER-pozitif tümörlü) ile ilişkilendirilmiştir (173). Daha önce bilinen tiroid hastalığı olmayan 29.691 kişiyle yapılan 9 yıllık bir kohort çalışmasında, düşük TSH düzeylerine sahip katılımcıların yaş, cinsiyet ve sigara içme durumları karşılaştırılıp, tiroid referans grubuna kıyasla kanser riskinin arttığı bulunmuştur (173). 30 yıllık takip süreli bir başka kohort çalışmasında, hipertiroidizmi olan kadınların, özellikle meme ve yumurtalık kanseri olmak üzere yüksek kanser riskine sahip olduğunu göstermiştir (174). Bir başka

çalışmada, fT3/fT4 oranı seviyesindeki düşüklük, meme kanseri hastalarında kötü prognoz seyri ile ilişkilendirilmiştir (175). Bir diğer prospektif vaka kontrol çalışmasında, yeni teşhis almış ve herhangi bir müdahaleye uğramamış meme kanserli hastalarda fT4 ve fT3 değerleri normal aralıkta çıkmasına rağmen, benign meme tümörlü ve sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuş (176). Serum tiroid hormon seviyesi ve meme kanseri oluşumu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir retrospektif çalışmada, tiroid fonksiyon testindeki farklılıklarını karşılaştırılarak, cerrahi işlem geçirmiş benign meme hastalığı ve meme kanseri olan kişilerin tiroid hormon seviyeleri incelenmiş ve sonuç olarak, meme kanserli hastaların serum total T4 (TT4) ve fT4 düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve yüksek serum fT4 düzeyinin meme kanseri oluşumuyla ilişkili olabileceğini belirtmiştir (177). 2020 yılında yapılan bir çalışmada ise, meme hastalıkları ve meme kanserli hastaların dahil edildiği çalışmada, meme kanserli hastada, benign meme hastalığı olan kişilere göre daha yüksek fT4 ve daha düşük fT3/fT4 oranı görülmüş ve kötü huylu tümöre dönüşümünde tiroid hormonlarının etkisi olabileceği düşüncesi öne sürülmüştür (178).

Tiroid otoantikörleri ile meme kanseri riski arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlanmıştır. Bazı çalışmalar, anti-TPO antikörleri ve anti-TG antikörleri ile meme kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürerken (179,180), diğer bir çalışmada ise anlamlı bir ilişki bildirmemiştir (181). Prospektif bir çalışmada, kanser tanısı öncesi tiroid hormon seviyeleri ve anti-TPO düzeyi ile meme kanseri alt grupları ve agresifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş, tanı öncesi yüksek fT4 seviyeleri ve tanı öncesi düşük anti-TPO seviyeleri, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş (182).

### **3 GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu tez çalışması, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 24/06/2022 tarihinde incelenmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar No: ATADEK-2022/11) (Ek 1).

#### **3.1 Çalışma Planı**

Acıbadem Sağlık Grubu bünyesinde bulunan hastane ve tıp merkezlerine başvuran herhangi bir şikayetle 21.11.2002-15.10.2022 tarihleri arasında ilgili polikliniklere başvuran ve tiroid fonksiyon testleri bulunan kadın hastaların olduğu geniş bir grupta veri madenciliği çalışması yapıldı. Bu çalışmada, meme kanseri tanısı alan kanserli hasta grubu, benign meme hastalıklı kontrol grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç grup oluşturuldu.

Tiroid antikor düzeylerinde anti-TPO ve anti-TG için üst sınır 60 IU/mL olarak kabul edildi. Antikor düzeyleri üst sınırından yüksek olanlar (>60) anti-TPO pozitif ve anti-TG pozitif olarak kabul edildi. TSH için referans aralık 0-2,5 uIU/mL ve serbest T4 (fT4) için referans aralık 11,5-22,7 pmol/L olarak kabul edildi.

##### **3.1.1 Hasta grubu seçimi**

Meme kanseri tanısı almış kanserli hasta grubu olarak ilk defa radyolojik ve histopatolojik meme kanseri teşhisi konmuş, meme kanseri haricinde başka kanser tanısı olmayan, eş zamanlı olarak tiroid fonksiyon test sonuçları bulunan kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Meme kanseri dışında herhangi bir tümörü olan hastalar, tekrarlayan enfeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalar, daha önce kanser tanısı konmuş veya tedavisi görmüş, kronik rahatsızlığı olan, eş zamanlı tiroid fonksiyon test sonuçları bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya benign meme hastalıklı kadın grubu olarak, sadece mastit ve meme apsesi, duktektazi, intraduktal papillom, yağ nekrozu, fibroadenom, filloid tümör (Sistosarkoma filloides) gibi meme benign hastalıkları tanısı konulmuş, herhangi bir kanser tanısı konulmayan kadın

hastalar dahil edilmiştir. Eş zamanlı herhangi bir kanser teşhisi konulmuş, herhangi bir benign hastalık tanısı konmuş ve klinik tanısına ulaşılamayan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **3.1.2 Kontrol grubu seçimi**

Kontrol grubu dahil edilme kriteri, herhangi bir kanser geçmişi ve hastalığı olmayan kadınlar olarak belirlenmiş, kanser veya hastalık tanısı konulmuş kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **3.1.3 Laboratuvar analizleri**

Bu çalışmada, Acıbadem Sağlık Grubu bünyesinde bulunan hastane ve tıp merkezlerinin laboratuvar sisteminden toplanan tiroid parametrelerinin (TSH, fT4, antiTPO ve antiTG) sonuçları analiz edildi. TSH, fT4, anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyi ölçümleri kemilüminesans immünoassay yöntemi ile Atellica IM Analyzer (Siemens Healthineers Tarrytown, Amerika Birleşik Devletleri) cihazında yapıldı. Ölçüm aralıkları TSH, fT4, anti-TPO ve anti-TG antikorları için sırasıyla 0,008–150,000 µIU/ml (mIU/l), 0,1–12,0 ng/dl (1,3–154,8 pmol/l), 28–1300 U/ml ve 1,3–1000 IU/ml'dir. fT4 için varyasyon katsayıları (CV) sırasıyla 5,7, 11,0 ve 65,8 pmol/L konsantrasyonlarda %4,7, %3,0 ve %2,1; TSH için sırasıyla 0,157, 0,972, 8,995, 54,319 ve 118,735 µIU/ml konsantrasyonlarda %2,1, %1,2, %1,5, %2,5, ve %2,1; antiTPO için 70, 898, 1166 U/ml konsantrasyonlarda sırasıyla, %4,1, %1,5, %2,0; antiTG için 7,56, 13,4, 19,5, 50,9, 514, 915 IU/ml konsantrasyonlarda sırasıyla, %1,9, %2,2, %2,5, %1,5, %1,6 ve %1,9 idi. Tiroid antikor düzeylerinde anti-TPO ve anti-TG için üst sınır 60 IU/mL olarak kabul edildi. Antikor düzeyleri üst sınırından yüksek olanlar ( $\geq 60$ ) anti-TPO pozitif ve anti-TG pozitif olarak kabul edildi. TSH için referans aralık 0-2,5uIU/mL ve serbest T4 (fT4) için referans aralık 11,5-22,7 pmol/L olarak kabul edildi.

### 3.2 Verilerin Elde Edilmesi

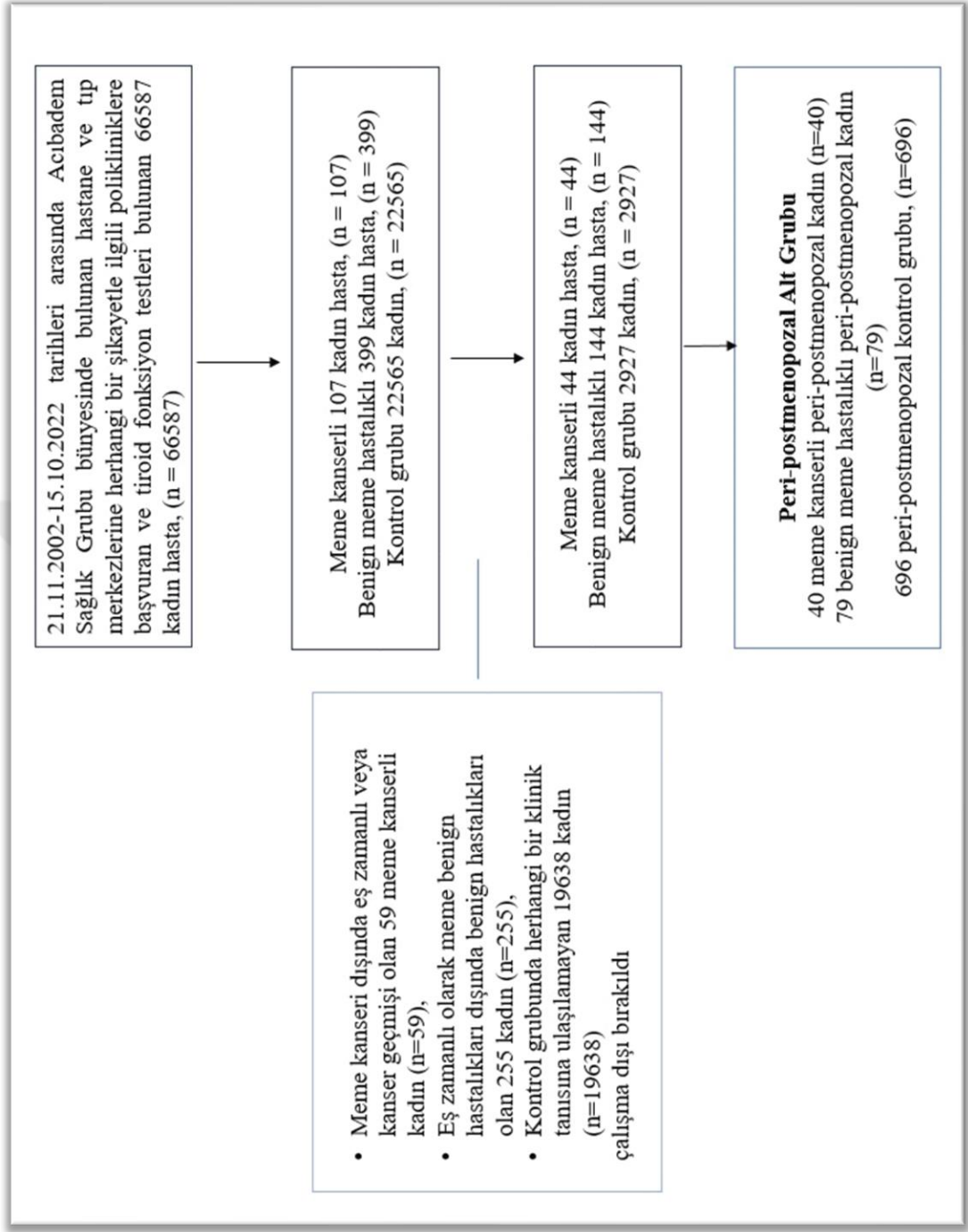
Acıbadem Sağlık Grubu bünyesinde bulunan hastane ve tıp merkezlerine herhangi bir şikayetle 21.11.2002-15.10.2022 tarihleri arasında ilgili polikliniklere başvuran ve tiroid fonksiyon testleri bulunan 66587 kadın hasta verisi elde edildi. Çalışmaya 107 meme kanseri tanısı alan (n=107), 399 meme benign meme hastalığı olan (n=107) ve 22565 sağlıklı kadın kontrol grubuna dahil edildi. Meme kanseri dışında eş zamanlı veya kanser geçmişi olan 59 meme kanserli kadın (n=59), eş zamanlı olarak meme benign hastalıkları dışında benign hastalıkları olan 255 kadın (n=255), kontrol grubunda herhangi bir klinik tanısına ulaşılamayan 19638 kadın (n=19638) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada toplamda 3113 kadın olmak üzere (n=3113), meme kanserli hasta grubu 44 kadın (n=44), benign meme hastalıklı hasta grubu 144 kadın (n=144) ve kontrol grubu 2927 kadından oluşturuldu (n=2927). Tiroid sağlığı ve meme kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu tez çalışmasında, alt grup analizi olarak, peri-postmenopozal döneminde olan kadınlardan oluşan meme kanseri, benign meme hastalığı ve kontrol grupları oluşturuldu ve tiroid fonksiyon parametreleri incelendi. Çalışmada 40 yaş ve üzeri peri-postmenopozal kadınlar alt grup analizine dahil edildi. Peri-postmenopozal dönemde olan, meme kanseri tanısı almış hasta grubunda 40 (n=40), benign meme hastalıklı 79 (n=79), kontrol grubunda 696 (n=696) kişi olmak üzere dahil edilen 815 hastanın verileri retrospektif olarak istatistiksel analiz ile incelendi.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analiz çalışmaları, tanımlayıcı istatistikler ve grafikler, IBM SPSS Statistical Software Versiyon 26 (IBM corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak elde edildi. Normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov Normallik Testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ( $\pm$  SD) ve medyan (25. ve 75. persentiller) olarak sunuldu. Veriler normal dağılım gösterdiğinde, iki grup karşılaştırmasında değişkenler Student t testi ile karşılaştırıldı; normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon Mann Whitney testi, üç grup karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Klinik

parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi için standart ortalama fark (SMD) ve %95 güven aralığı (CI) hesaplandı. fT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG değişkenleri arasındaki ilişkiyi tanımlamak için çoklu regresyon modeli uygulandı. P değeri, 0,05'ten kk olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tiroid antikor düzeyinin prognostik performansını değerlendirmek için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri) eğrisi MedCalc Statistical Software Versiyon 9 kullanılarak elde edildi. Tiroid antikor düzeyinin prognostik performansını değerlendirmek için ROC eğrisi altındaki alan (AUC) uygulandı. Bu analizde kontrol grubu ve meme benign hastalıkları olan kadınları bir kontrol grubu olarak birlikte kullanıldı.





Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu seçiminin akış şeması

## 4 BULGULAR

Acıbadem Sağlık Grubu Hastaneleri ve Tıp Merkezleri polikliniklerine 21.11.2002-15.10.2022 tarihleri arasında başvuran ve tiroid fonksiyon testleri bulunan, meme kanseri tanısı almış hasta grubunda 44 (n=44), benign meme hastalıklı 144 (n=144), kontrol grubunda 2927 (n=2927) kişi çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Aynı zamanda alt grup analizi için peri-postmenopozal dönemde olan meme kanseri tanısı almış hasta grubunda 40 (n=40), benign meme hastalıklı 79 (n=79), kontrol grubunda 696 (n=696) kadın çalışma kapsamında retrospektif olarak incelenmiştir.

Değerlendirilen parametreler (yaş, fT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG) için tanımlayıcı istatistik tablosu oluşturulmuştur. Normal dağılım gösterip göstermediği test edildi ve Kolmogorov-Smirnov testinin anlamlılık düzeyleri (P değeri) 0,05'ten küçük bulunan yaş, fT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG verilerinin normal dağılıma uymadıkları gözlemlendi. Bu parametreler normal dağılım göstermediği için tanımlayıcı istatistik tablosu medyan ve interkuartil aralık (İKA) (25. ve 75. persentiller) olarak sunulmuştur. Üç grup karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanıldı.

### 4.1 Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistikleri

Meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu, kontrol grubu yaş medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyleri sırasıyla 49 (43-61), 40 (36-48), 33 (29-39) olarak saptandı. Meme kanseri tanısı alan hasta grubu ve benign meme hastalıklı çalışma grubu yaş medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,000$ ;  $<0,05$ ).

Çalışma gruplarında tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde, meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu, kontrol grubu için fT4 değerleri sırasıyla 15,6 (14,3-17,3) pmol/L, 15,2 (14,2-16,8) pmol/L, 15,8 (15,5-17,8) pmol/L olarak saptandı. Çalışma gruplarında TSH değerleri incelendiğinde, meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu ve kontrol

grubunda sırasıyla 1,57 (0,65-2,54) uIU/ml, 1,28 (0,81-1,97) uIU/ml, 1,395 (0,38-2,08) uIU/ml olarak saptandı. fT4 ve TSH değerleri incelendiğinde, istatistiksel olarak üç grup karşılaştırmasında ve meme kanseri tanısı alan hasta grubu ile benign meme hastalıklı çalışma grubu, meme kanseri tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında, benign meme hastalıklı çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Meme kanseri olan hastaların anti-TPO medyan (25. ve 75. persentiller) seviyesi 42,1 (28-876) IU/mL iken, benign meme hastalığı olan hastaların ortalama medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyi 41,1 (28,0-581,2) IU/mL ve kontrol grubunun düzeyi 37,0 (28-137) IU/mL, olarak saptanmış. Bu bulgular, Tablo 1'de gösterildiği gibi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, meme kanserli hastalar ve benign meme hastalıkları olan hastalar arası üçlü grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p=0,236$ ). Gruplar arasında fT4, TSH ve anti-TPO değerleri üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmamışken ( $p >0,05$ ), yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,040$ ).

Meme kanseri olan hastaların anti-TG medyan (25. ve 75. persentiller) seviyesi ise 49,4 (15,0-235,1) IU/mL, benign meme hastalığı olan hastaların medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyi 15(1,30-158,5) IU/mL ve kontrol grubunun düzeyi 15(14,9-83,1) IU/mL olarak saptanmış. Üç grup karşılaştırılması yapıldığında, meme kanserli hasta grubunun medyan (25. ve 75. persentiller) anti-TG düzeyinin, benign meme hastalıklı grup ve kontrol grubu anti-TG düzeylerinden istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde, anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,002$ ). Meme kanserli hasta grubunun medyan (25. ve 75. persentiller) anti-TG düzeyi ile benign meme hastalıklı grup ve meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubu anti-TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,002$  ve  $p=0,000$ ). Çalışma gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosu Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosu

Çalışma Grupları	Meme Kanseri Medyan (İKA) (N=44)	Benign Meme Hastalığı Medyan (İKA) (N=144)	Kontrol Medyan (İKA) (N=2927)	Anlamlılık değeri) (p)
Yaş	49 (43-61)	40 (36-48)	33 (29-39)	0,000
fT4 (pmol/L)	15,6 (14,3-17,3)	15,2 (14,2-16,8)	15,82 (15,5-17,8)	0,051
TSH (uIU/ml)	1,57 (0,65-2,54)	1,28 (0,81-1,97)	1,40 (0,38-2,08)	0,079
anti-TPO (IU/mL)	42,1 (28-876)	41,1 (28,0-581,2)	37(28-137)	0,705
anti-TG (IU/mL)	49,4 (15,0-235,1)	15 (1,30-158,5)	15 (14,9-83,1)	0,002

Tablo 2. Tiroid hormonları ve yaş parametresinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu

Anlamlılık (p değeri)	Meme Kanseri ile Benign Meme Hastalıkları	Meme Kanseri ile Kontrol	Benign Meme Hastalıkları ile Kontrol
Yaş	0,000	0,000	0,000
fT4 (pmol/L)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TSH (uIU/ml)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tablo 3. Tiroid antikor düzeylerinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu

Anlamlılık (p değeri)	Meme Kanseri ile Benign Meme Hastalıkları	Meme Kanseri ile Kontrol	Benign Meme Hastalıkları ile Kontrol
anti-TPO (IU/ml)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
anti-TG (IU/ml)	0,002	0,000	> 0,05

Peri-postmenopozal dönemdeki kadınlar için yapılan alt grup analizinde ise, meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu, kontrol grubu yaş medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyleri sırasıyla 50 (44-62), 46 (42-52), 48 (43-55)'dir. Meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu ve kontrol grubu yaş medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,000$ ;  $<0,05$ ).

Çalışma gruplarında tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde, peri-postmenopozal kadınlarda, meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu, kontrol grubu için fT4 değerleri sırasıyla 15,6 (14,3-17,3) pmol/L, 15,5 (14,3-17,3) pmol/L, 15,2(14,2- 16,9) pmol/L olarak saptandı. TSH değerleri incelendiğinde, meme kanseri tanısı alan hasta grubu, benign meme hastalıklı çalışma grubu ve kontrol grubunda sırasıyla 1,53 (0,65-2,51) uIU/ml, 1,30 (0,79-1,95) uIU/ml, 1,5 (0,9-2,3) uIU/ml olarak saptandı. fT4 ve TSH değerleri incelendiğinde, istatistiksel olarak üç grup karşılaştırmasında ve meme kanseri tanısı alan hasta grubu ile benign meme hastalıklı çalışma grubu, meme kanseri tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında, benign meme hastalıklı çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Peri-postmenopozal kadınlarda, meme kanseri olan hastaların anti-TPO medyan (25. ve 75. persentiller) seviyesi 38,8 (28-876) IU/mL iken, benign meme hastalığı olan hastaların ortalama medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyi 42,2 (28,2-986,3)

IU/mL ve kontrol grubunun düzeyi 38,3 (28-198,6) IU/mL, olarak saptanmış. Bu bulgular, Tablo 2'de gösterildiği gibi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, meme kanserli hastalar ve benign meme hastalıkları olan hastalar arası üçlü grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p=0,236$ ). Gruplar arasında fT4, TSH ve anti-TPO değerleri üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmamışken ( $p >0,05$ ), yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,000$ ).

Peri-postmenopozal kadınlarda, meme kanseri olan hastaların anti-TG medyan (25. ve 75. persentiller) seviyesi ise 46,7 (15,0-284,4) IU/mL, benign meme hastalığı olan hastaların medyan (25. ve 75. persentiller) düzeyi 15(1,30-103,5) IU/mL ve kontrol grubunun düzeyi 15(1,3-50,5) IU/mL olarak saptanmış. Üç grup karşılaştırılması yapıldığında, meme kanserli hasta grubunun medyan (25. ve 75. persentiller) anti-TG düzeyinin, benign meme hastalıklı grup ve kontrol grubu anti-TG düzeylerinden istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde, anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,001$ ). Meme kanserli hasta grubunun medyan (25. ve 75. persentiller) anti-TG düzeyi ile benign meme hastalıklı grup ve meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubu anti-TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,002$  ve  $p=0,000$ ). Peri-postmenopozal dönemdeki kadınlar için çalışma gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosu Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4. Peri-postmenopozal kadınlarda çalışma gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosu

Çalışma Grupları	Meme Kanseri Medyan (İKA) (N=40)	Benign Meme Hastalığı Medyan (İKA) (N=79)	Kontrol Medyan (İKA) (N=696)	Anlamlılık değeri) (p)
Yaş	50 (44-62)	46 (42-52)	48 (43-55)	0,04
ft4 (pmol/L)	15,6 (14,3-17,3)	15,5(14,3-17,3)	15,2 (14,2-16,9)	0,747
TSH (uIU/ml)	1,53 (0,65-2,51)	1,30 (0,79-1,95)	1,5 (0,9-2,3)	0,396
anti-TPO (IU/mL)	38,8 (28-876)	42,2 (28,2-986,3)	38,3 (28-198,6)	0,236
anti-TG (IU/mL)	46,7(15,0-284,4)	15 (1,30-103,5)	15 (1,3-50,5)	0,001

Tablo 5. Peri-postmenopozal kadınlarda tiroid hormonları ve yaş parametresinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu

Anlamlılık (p değeri)	Meme Kanseri ile Benign Meme Hastalıkları	Meme Kanseri ile Kontrol	Benign Meme Hastalıkları ile Kontrol
Yaş	0,017	> 0,05	> 0,05
ft4 (pmol/L)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TSH (uIU/ml)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tablo 6. Peri-postmenopozal kadınlarda tiroid antikor düzeylerinin çalışma gruplarının ikili karşılaştırması anlamlılık tablosu

Anlamlılık (p değeri)	Meme Kanseri ile Benign Meme Hastalıkları	Meme Kanseri ile Kontrol	Benign Meme Hastalıkları ile Kontrol
anti-TPO (IU/ml)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
anti-TG (IU/ml)	0,002	0,000	> 0,05

Peri-postmenopozal kadınlarda meme kanserli hasta grubu, benign meme hastalıklı grup ve kontrol grubunda TSH değerleri kategorik olarak iki gruba ayrıldı. TSH düzeylerine göre dağılımlar Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Buna göre, meme kanseri olan hastaların %75'inin (n=30), benign meme hastalığı olan hastaların %87,3'ünün (n=69), kontrol grubundaki kişilerin %84,7'sinin (n=546) TSH düzeyi 0-2,5 uIU/ml aralığında saptandı. Üç grubun TSH kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,308; p>0,05). TSH kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Peri-postmenopozal kadınlarda TSH kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları

		Meme Kanseri Hastalarında Oranlar (%)	Benign Meme Hastalarında Oranlar (%)	Kontrol Grubu Oranlar (%)
TSH (uIU/ml)	0-2,5	30 (%75)	69 (%87,3)	546 (%84,7)
	>2,51	10 (%25)	10 (%12,7)	150 (%21,7)
Anlamlılık (p değeri)		p>0,05		

Peri-postmenopozal kadınlarda meme kanserli hasta grubu, benign meme hastalıklı grup ve kontrol grubunda fT4 değerleri kategorik olarak iki gruba ayrıldı. fT4 düzeylerine göre dağılımlar Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuç olarak, meme kanseri olan hastaların %95'inin (n=38), benign meme hastalığı olan hastaların %97,5'unun (n=77), kontrol grubundaki kişilerin %85,3'ünün (n=669) fT4 düzeyi 11,5-22,7 pmol/L aralığında saptandı. Üç grubun fT4 kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p<0.05). fT4 kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Peri-postmenopozal kadınlarda fT4 kategorik değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımları

		<b>Meme Kanseri Hastalarında Oranlar (%)</b>	<b>Benign Meme Hastalarında Oranlar (%)</b>	<b>Kontrol Grubu Oranlar (%)</b>
fT4 (pmol/L)	11,5-22,7	8 (%95)	77 (%97,5)	669 (%85,3)
	>22,71	2 (%5)	2 (%2,5)	27 (%3,9)
Anlamlılık (p değeri)		p>0,05		

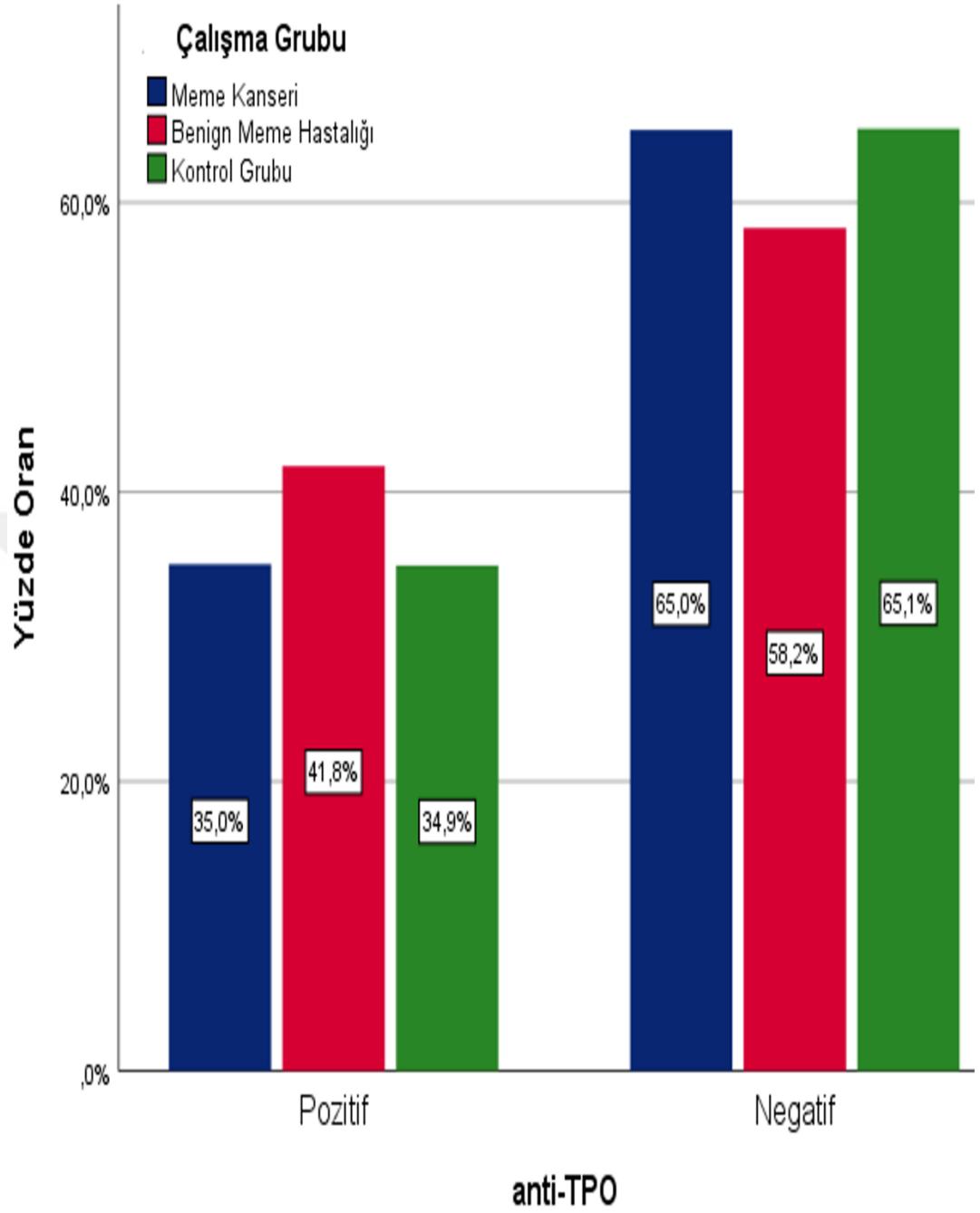
Peri-postmenopozal kadınlarda TPO ve TG antikorlarının çalışma gruplarına göre dağılımı ve prevalansı Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. TPO antikor pozitifliği prevalansı meme kanseri hastalarında (14/40: %35,0), benign meme hastalığı olan kişilerde (33/79; %41,8), ve diğer cerrahi işlem geçiren kontrol grubunda (243/696; %34,9) olarak bulundu. Çalışma grupları arasında anti-TPO antikor pozitifliğine göre dağılımı açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,52).

Meme kanseri hastalarında TG antikor pozitifliği prevalansı (18/40; %45,0), benign meme hastalarında (24/79; %30,4) ve kontrol grubunda (162/696; %23,3) olarak bulundu. Meme kanseri olan grupta TG antikor düzeyi >60 (anti-TG pozitif) olan hasta sayısı, benign meme hastalıklı grup ve kontrol grubundan istatistiksel olarak

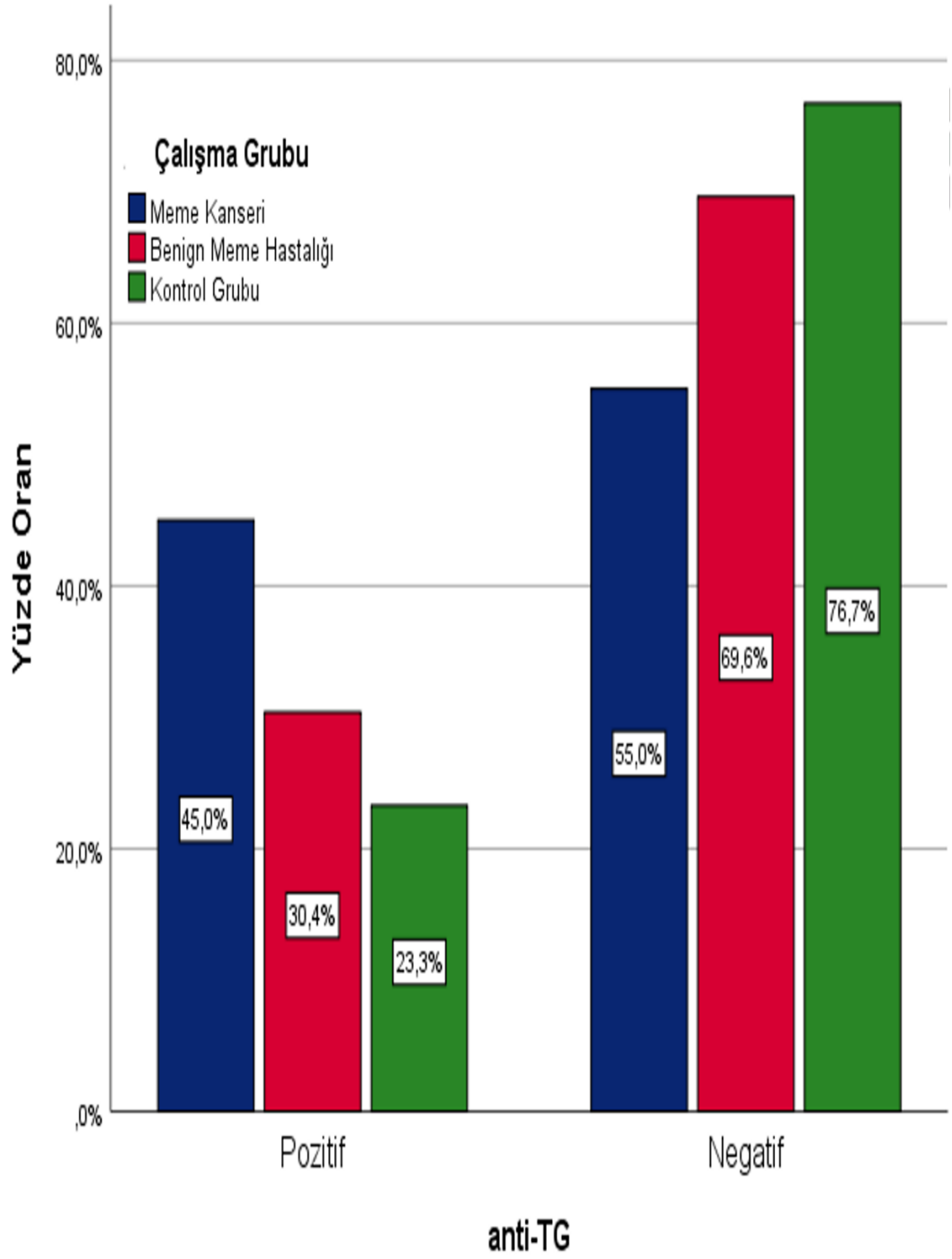
anlamli olarak daha yuksek, calisma guruplari arasinda anti-TG antikor pozitifligine gore dagilimi acisindan anlamli bir fark saptanmistir (p= 0,0012). anti-TPO ve anti-TG antikorlarının calisma guruplarına göre dagilimi Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Peri-postmenopozal kadınlarda anti-TPO ve anti-TG antikorlarının calisma guruplarına göre dagilimi

		<b>Meme Kanseri (N=40)</b>	<b>Benign Meme Hastalığı (N=79)</b>	<b>Kontrol (N=696)</b>
<b>anti-TPO</b>	anti-TPO pozitif ( $\geq 60$ IU/mL )	14(% 35)	33 (%41,8)	243 (% 34,9)
	anti-TPO negatif (<60 IU/mL)	26(% 65,0)	46(%58,2)	453 (% 64,1)
<b>Anlamlılık (p değeri)</b>		p > 0,05		
<b>anti-TG</b>	anti-TG pozitif ( $\geq 60$ IU/mL )	18 (%45,0)	24 (%30,4)	162(%23,3)
	anti-TG negatif (<60 IU/mL)	22(%55,0)	55(%69,6)	534 (%76,7)
<b>Anlamlılık (p değeri)</b>		p $\leq$ 0,05		



Şekil 8. Peri-postmenopozal kadınlarda anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikör pozitifliği ve negatifliği çalışma gruplarına göre dağılımı



Şekil 9. Peri-postmenopozal kadınlarda anti-tiroglobulin (anti-TG) antikor pozitifliği ve negatifliği çalışma gruplarına göre dağılımı

## 4.2 Çalışılan Parametrelerin Regresyon Analizine Ait Bulgular

Meme kanseri için %95 güven aralıklarıyla odds oranlarını (OR) hesaplamak için binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. fT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG kategorik değişkenler olarak analiz edildi. fT4 ve TSH için ilk kategori referans olarak kullanıldı.

Yaş ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulundu. Yaş parametresinde görülen bir birimlik artışın, meme kanseri riskini %11 arttırdığı saptandı (OR = 1,119, %95 GA = 1,091-1,146, p = 0,000).

fT4 düzeyi ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki görüldü. Daha yüksek fT4 düzeyine sahip kadınlar, fT4 düzeyi normal aralıkta olan kadınlara kıyasla 1,4 kat daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 1,407, %95 GA = 0,291-6,810, p = 0,671).

Yüksek TSH düzeyi ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki saptandı. Daha yüksek TSH düzeyine sahip kadınlar, normal TSH aralığındaki kadınlara kıyasla 5,103 kat daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 5,103 %95 GA = 0,265-98,295 p = 0,280).

anti-TPO ve anti-TG antikorları için antikor düzeyleri <60 IU/mL olan antikor negatif kategori referans olarak kullanıldı. anti-TPO antikor ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptandı. Yüksek düzeyde tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) olan kadınların (anti-TPO pozitif), anti-TPO antikor negatif olan kadınlara kıyasla meme kanseri riski %39 daha düşük bulundu (OR = 0,609 %95 GA = 0,225-0,293 p = 0,184).

anti-TG antikor düzeyi ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir ilişki saptandı. anti-TG pozitif olan kadınların, anti-TG antikor negatif

olan kadınlara kıyasla meme kanseri riski 3,3 kat daha yüksek olduğu saptandı (OR =3,325 %95 GA = 1,625-6,803 p = 0,001). Yaş, TSH, fT4 ve tiroid antikorlarına göre meme kanseri risk analizi Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Yaş, TSH, fT4 ve tiroid antikorlarına göre kadınlarda meme kanseri risk analizi

	Odds Oranı (OR)	(%95 GA) Alt Limit	(%95 GA) Üst Limit	Anlamlılık (p-değeri)
Yaş	1,119	1,091	1,146	0,000
fT4 (11,5-22,7) (pmol/L)	1,00			
fT4 (>22,7) (pmol/L)	1,407	0,291	6,810	0,671
TSH (0-2,5) (uIU/ml)	1,00			
TSH (>2,5) (uIU/ml)	5,103	0,265	98,295	0,280
anti-TPO (IU/mL)				
>60 Pozitif	0,609	0,225	0,293	0,184
<60 Negatif	1,00			
anti-TG (IU/mL)				
>60 Pozitif	3,325	1,625	6,803	0,001
<60 Negatif	1,00			

Peri-postmenopozal kadınlarda ise, yaş ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulundu. Yaş parametresinde görülen bir birimlik artışın, meme kanseri riskini %6 arttırdığı saptandı (OR = 1,061, %95 GA = 1,023-1,100, p = 0,001).

fT4 düzeyi ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki görüldü. Daha yüksek fT4 düzeyine sahip kadınlar, fT4 düzeyi normal aralıkta olan kadınlara kıyasla 1,23 kat daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu

saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 1,23, %95 GA = 0,267-5,657, p = 0,790).

Yüksek TSH düzeyi ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki saptandı. Daha yüksek TSH düzeyine sahip kadınlar, normal TSH aralığındaki kadınlara kıyasla 1,198 kat daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 1,198 %95 GA = 0,557-2,576 p = 0,644).

anti-TPO ve anti-TG antikorları için antikor düzeyleri <60 IU/mL olan antikor negatif kategori referans olarak kullanıldı. anti-TPO antikor ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptandı. Yüksek düzeyde tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) olan kadınların (anti-TPO pozitif), anti-TPO antikor negatif olan kadınlara kıyasla meme kanseri riski %51 daha düşük bulundu (OR = 0,492 %95 GA = 0,225-1,075 p = 0,075).

anti-TG antikor düzeyi ve meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir ilişki saptandı. anti-TG pozitif olan kadınların, anti-TG antikor negatif olan kadınlara kıyasla meme kanseri riski 3,57 kat daha yüksek olduğu saptandı (OR = 3,57 %95 GA = 1,691-7,540 p = 0,001). Yaş, TSH, fT4 ve tiroid antikorlarına göre meme kanseri risk analizi Tablo 11'de verilmiştir.

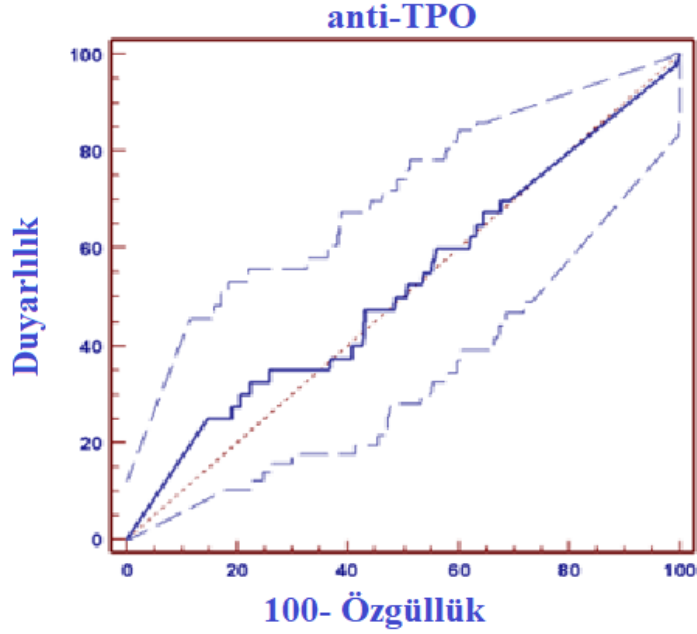
Tablo 11. Yaş, TSH, fT4 ve tiroid antikorlarına göre peri-postmenopozal kadınlarda meme kanseri risk analizi

	Odds Oranı (OR)	(%95 GA) Alt Limit	(%95 GA) Üst Limit	Anlamlılık (p-değeri)
Yaş	1,061	1,023	1,100	0,001
fT4 (11,5-22,7) (pmol/L)	1,00			
fT4 (>22,7) (pmol/L)	1,23	0,267	5,657	0,790
TSH (0-2,5) (uIU/ml)	1,00			
TSH (>2,5) (uIU/ml)	1,198	0,557	2,576	0,644
<b>anti-TPO (IU/mL)</b>				
>60 Pozitif	0,492	0,225	1,075	0,075
<60 Negatif	1,00			
<b>anti-TG (IU/mL)</b>				
>60 Pozitif	3,57	1,691	7,540	0,001
<60 Negatif	1,00			

### 4.3 Çalışma Gruplarının ROC Analizine Ait Bulgular

Peri-postmenopozal dönem meme kanseri hastalarında, tiroid antikor düzeylerinin diyagnostik performansını değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi yöntemi uygulandı. ROC eğrisi altındaki alan (AUC), potansiyel olarak biyobelirteçlerin klinik kullanılabilirliğini ve tanısal gücünü göstermektedir. Aynı zamanda, hasta olan ve olmayan bireyleri ayırt etme yeteneğini de ölçmektedir. ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) ile, testin kanserli hasta grubu ile kanser olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranını belirleyerek, istatistiksel olarak önemi hesaplanmıştır. Bir testin gerçek hastaları bulma yeteneğine Duyarlılık (SE) denir. Özgüllük (SP) ise bir testin gerçek sağlamları bulma yeteneğidir. Tanısal duyarlılık ve özgüllük arasındaki ilişki, ROC eğrisi ile gösterilmektedir.

Roc eğrisi, testin duyarlılığını ve özgüllüğünü olası her kesme noktasında hesaplayarak, belirlenen kesim değerlerine göre duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı ve duyarlılığı, (100-özgüllük) değerine karşı çizerek elde edildi. Sonuç olarak, anti-TPO antikor düzeyinin %52,1'lik bir eğri altında kalan alan (AUC) (%95 GA, 0,486- 0,555), %25,0' lik (%95 GA 12,7- 41,2) bir duyarlılık ve %85,3' lik (%95 GA 82,6 - 87,7) bir özgüllük ile meme kanserli hastalar ile meme kanseri olmayanlar arasında ayırım yaptığı saptandı (p=0,662). Meme kanseri tanısal tahmini için anti-TPO antikor düzeyi için optimal kesme değeri 1290,2 olarak belirlendi. anti-TPO ROC eğrisi Şekil 10'da verilmiştir.

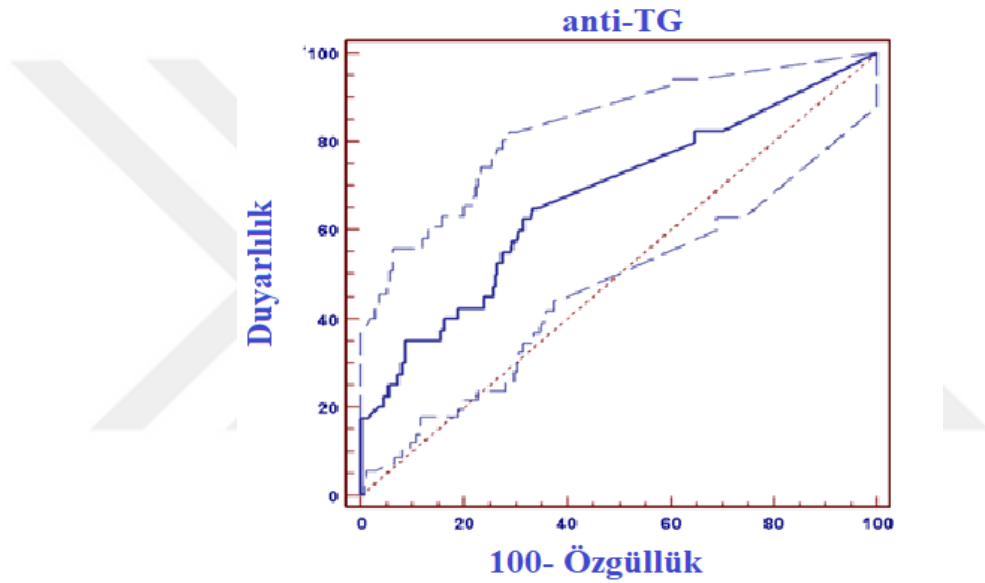


Şekil 10. anti-TPO ROC eğrisi

anti-TG antikor düzeyinin %67,3 'lük bir eğri altında kalan alan (AUC) (%95 GA, 0,640-0,705)), %65,0 lik (%95 GA,48,3 - 79,4) bir duyarlılık ve %66,8 lik (%95 GA 63,4 - 70,1) bir özgüllük ile meme kanserli hastalar ile meme kanseri olmayanlar arasında ayırım yaptığı saptandı (p=0,003). Meme kanseri tanısal tahmini için anti-TG antikor düzeyi için optimal kesme değeri 21 olarak belirlendi. anti-TG ROC eğrisi Şekil 11'de verilmiştir. İncelenen parametrelerin duyarlılığı (SE) ve özgüllüğü (SP) Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ROC analizi duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	Kesme Değeri	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)
<b>anti-TPO</b>	% 52,10	1290,2	25 (12,7 - 41,2)	85,3 (82,6 - 87,7)
<b>anti-TG</b>	% 67,30	21	65 (48,3 - 79,4)	66,8 (63,4 - 70,1)



Şekil 11. anti-TG ROC eğrisi

ROC analizi sonucu anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri için Pozitif Öngörü Değeri (PV+) sırasıyla %8,1 ve %9,2 olarak, Negatif Öngörü Değeri (PV-) için ise sırasıyla %95,7 ve %97,4 şeklinde saptanmıştır.

Pozitif olabilirlik oranı (LR+) anti-TPO ve anti-TG için sırasıyla 1,7 ve 1,96 olarak, Negatif olabilirlik oranı (LR-) için 0,88 ve 0,52 olarak saptandı.

Tablo 13. anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ROC analizi pozitif ve negatif olabilirlik sonuçları

	<b>Pozitif Olabilirlik Oranı (+) (+LR)</b>	<b>Negatif Olabilirlik Oranı (- ) (-LR)</b>
<b>anti-TPO</b>	1,7	0,88
<b>anti-TG</b>	1,96	0,52

Tablo 14. anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ROC analizi pozitif ve negatif öngörü değerleri

	<b>Pozitif Öngörü Değeri (PV+)</b>	<b>Negatif Öngörü Değeri (PV-)</b>
<b>anti-TPO</b>	8,1	95,7
<b>anti-TG</b>	9,2	97,4

## 5 TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya genelinde tüm kadınların %20'sini etkileyen, kadınlarda en yaygın görülen kanser türü olmakla birlikte, kadınlarda tümöre bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (183). Meme kanseri, genetik yapı, çevresel faktörler, sosyal ve davranışsal yönler ve hormon ve ilaç kullanımı gibi gelişimiyle bağlantılı birkaç faktöre sahip çok yönlü bir hastalıktır (184,185). Vücuttaki hormon seviyelerini kontrol eden endokrin sistem, meme dokusunun işleyişinde ve patolojisinde çok önemlidir. En önemli endokrin organ olan tiroid bezi, hücre büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynaması sebebiyle, tiroid hastalıkları ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi anlamak önem arz etmektedir. Perimenopoz ve menopoz sonrası kadınların tiroid hormonlarının salınımı ve metabolizması açısından fizyolojik olarak yaşadıkları değişiklikler, bu dönemlerdeki kadınların tiroid hormonları ve otoimmünesinin değerlendirilmesinin önemini öne sürmektedir. Ayrıca, peri-postmenopozal dönemdeki kadınların daha yüksek oranda tiroid problemleri görülmesi sebebiyle kendi popülasyonumuzda peri-postmenopozal dönemdeki kadınların da tiroid parametreleri ve otoimmünesi ile meme kanseri riski açısından değerlendirilmiştir.

Meme kanseri ve tiroid hastalıkları, küresel nüfusu önemli ölçüde etkileyen, yaygın olarak bilinen sağlık durumlarıdır. Kadınlarda erkeklerden daha sık teşhis edilmektedirler ve son zamanlarda vakalarda artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, ağırlıklı olarak kadınları ve menopoz sonrası dönemde hem tiroid hastalıkları hem de meme kanseri insidansının çok yüksek seviyede olması araştırmacıları bu iki hastalık arasındaki potansiyel ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Literatürde, meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemiş ve olası bağlantıyı ortaya koyan birçok çalışma olmasına rağmen (170,171,172,186,187,188) henüz tiroid hastalığı ile meme kanseri arasında doğrudan neden sonuç ilişkisini destekleyen güçlü bir kanıt yoktur ve aralarındaki ilişkinin altında yatan potansiyel mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.

Bu tez çalışmasında, meme kanseri hastalarında ve alt grup analizi olarak peri-postmenopozal dönemdeki meme kanseri hastalarında hormonal tiroid fonksiyonu TSH, fT4, anti-TPO ve anti-TG antikor ölçümleri ile değerlendirildi. Meme kanseri hasta grubu ve peri-postmenopozal dönemdeki meme kanserli hasta grubu medyan fT4 değerleri, benign meme hastalıklı çalışma grubu ve kontrol grubu medyan fT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca kategorik sınıflandırma sonucu, medyan fT4 değerleri meme kanseri hasta grubu ve peri-postmenopozal dönem meme kanserli kadın grubu , benign meme hastalığı olan hasta grubu ve kontrol grubunda normal aralık içinde saptanmıştır (11,5-22,7 pmol/L). Bununla birlikte, peri-postmenopozal dönemdeki meme kanseri hastalarının %5'i normal aralığın altında fT4 seviyeleri göstermiştir.

Bir prospektif çalışmada, benign meme tümörü olan kadınlara ve sağlıklı kontrollere kıyasla meme kanseri hastalarında normal aralık içinde, ancak önemli ölçüde daha yüksek fT4 ve fT3 seviyeleri saptanmış (176). Kujipens ve arkadaşlarının yaptığı 2775 meme kanseri hastası ile çalışılan araştırmada ise, meme kanseri hastalarının meme kanseri olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük fT4 seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır (189).

Bu tez çalışmasında, fT4 ile meme kanseri riski arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. fT4 hormon düzeyi normal aralığın üzerinde olan kadınların ve peri-postmenopozal dönemdeki kadınların biraz daha yüksek meme kanseri riskine sahip olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Turknet ve arkadaşlarının yapmış olduğu 150 meme kanserli hasta ve 100 kontrolden oluşan çalışmada, yüksek T4 düzeylerinin meme kanseri ile ilişkili olduğu saptanmış (160). Ancak, bugüne kadar yapılan üç prospektif çalışmadan birinde T4 seviyeleri ile meme kanseri riski arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (190). Ayrıca, Takatani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, düşük T4 seviyeleri yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiş (191).

Bu çalışmada, medyan TSH hormon değerleri meme kanseri hasta grubu, benign meme hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde, peri-postmenopozal dönemdeki kadınlarda da medyan TSH hormon değerleri çalışma gruplarında istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Ayrıca, TSH ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). TSH ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki peri-postmenopozal dönemdeki kadınlarda da görülmedi ( $p>0,05$ ).

Benzer bir bulguyla sonuçlanan 1686 kadının dahil edildiği, tiroid hormon parametrelerinin incelendiği bir araştırmada, meme kanserli hastalarda serum ortalama TSH hormon düzeyleri meme benign hastalığı olan hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (189).

Prospektif çalışmalar bakımından serum TSH ve meme kanseri riski incelendiğinde, TSH seviyeleri ile meme kanseri riski arasındaki potansiyel ilişkiyi destekleyen bulgular elde edilmiştir (174,186). Yapılan bir çalışmada, daha yüksek serum TSH seviyelerinin daha düşük meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu ileri sürdü (186). Ancak, diğer prospektif çalışmalarda ise, TSH ve meme kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (192,193,194). Tosovic ve arkadaşları tarafından, menopoz öncesi ve sonrası 2.696 kadından oluşan bir örnekleme yapılan bir araştırmaya göre, peri-postmenopozal kadınlarda TSH dördüncü çeyrekte risk oranı HR (%95 CI) ilk çeyreğe kıyasla 0.88(0.51-1.53) olarak saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (194). Kesitsel çalışmalar bakımından ele alındığında, bazı çalışmalarda yüksek TSH seviyeleri olan kişilerde meme kanseri riski düşük olduğu, negatif bir bağlantı tanımlanmış (195,196). Ancak, birçok çalışmada meme kanseri riski ve TSH değerleri arasında bir ilişki tanımlanmamıştır (180,197,198).

Literatürde tiroid otoimmünitesi ve meme kanseri riski arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran birçok araştırma mevcuttur (169,189,190,192,199). Ancak, potansiyel ilişki ve altta yatan ortak mekanizma tam olarak anlaşılacakla birlikte, sonuçlar birbiri ile çelişkili bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalıkları, birkaç kesitsel çalışmada meme kanseri riski ile pozitif olarak ilişkilendirilmişken, (169,199) diğer

çalışmalarda, anti-TPO varlığının meme kanseri riski ile ilişkili olmadığı tespit edilmiş (189,190). Farklı olarak, bir çalışmada anti-TPO ile meme kanseri riski arasında negatif bir ilişki saptanmış (192).

Bu tez çalışmasında, meme kanserli hasta grubunun ve peri-postmenopozal dönemdeki meme kanserli hasta grubunun medyan anti-TPO antikor düzeyleri ile benign meme hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamışken, benign meme hastalıkları olan hasta grubu ve kontrol grubuna göre, medyan anti-TG antikor düzeyleri meme kanseri hasta grubunda ve peri-postmenopozal dönemdeki meme kanserli hasta grubunda daha yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Benzer bir şekilde, meme kanserli hastalar, benign meme tümörlü hastalar ve kontrol grubundan oluşan Szychta ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, analiz edilen u grup arasında anti-TPO seviyeleri arasında fark tespit edilmemiş, ancak meme kanserli hastalarda anti-TG seviyeleri, kontrollere ve iyi huylu meme tümörü olan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiş (189).

Literatürdeki meta-analiz çalışmaları incelendiğinde ise, 2020 yılında Pan ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde, meme kanseri hasta grubu anti-TPO ve anti-TG düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş (199).

OITH'li hastalarda yüksek anti-TG ve anti-TPO seviyelerinin yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanan yakın zamanda yapılan bir meta analiz sonucundan farklı olarak (169), bu tez çalışmasında, kendi popülasyonumuzdaki kadınlarda ve peri-postmenopozal dönemdeki kadınlarda anti-TPO pozitifliği ile meme kanseri riski arasında bir ilişki görülmemişken, anti-TG pozitifliği ile meme kanseri riski arasında pozitif bir ilişki tespit edildi. Bu ilişki peri-postmenopozal dönemdeki kadınlarda da daha yüksek bulundu (sırasıyla  $OR = 3,325$  %95 GA = 1,625-6,803  $p = 0,001$ ;  $OR = 3,57$  %95 GA = 1,691-7,540  $p = 0,001$ ).

Tiroid otoimmünitesi ve meme kanseri arasındaki nedensel ilişki birkaç hipoteze dayandırılabilir. Tiroid ve meme kanserine karşı bağışıklık sisteminin cevabının benzer şekilde kontrol edilebilmesi ve anti-tiroid antikorlarının sebep olduğu

enflamasyonun, tümör gelişimini teşvik etmede önemli bir rol oynaması, bu çalışmada elde edilen bulguları açıklayabilir. Meme dokusunda yüksek oranda eksprese edilen insan laktoperoksidaz (LPO), östrojenleri oksitleyerek ve DNA ile reaksiyona girerek tümöral süreci başlatabilmektedir. Buradaki mekanizma serbest radikaller üreterek, kronik inflamasyona sebep olabilmesi ve bu sebeple meme kanserinin patogenezinde katkıda bulunması ile açıklanabilir. Benzer fizyolojik yapıya ve işlevlere sahip olan tiroid ve meme dokuları açısından bakıldığında, TPO enzimi meme dokusunda da eksprese edilmektedir ve TPO ile LPO, oksidatif strese neden olabilmesi ile meme kanserinin patogenezinde yardımcı olabilmektedir. Ancak, anti-TG antikollarının mekanizması, tiroid hücrelerinde tahribata neden olmadıkları için henüz anlaşılammıştır (169, 180, 199, 200). Tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasındaki bağlantı için olası bir diğer açıklama, iyot emilimi ve oksidasyonudur. Bu başka olası etkileşim hem tiroid hem de meme dokusunda bir sodyum/iyot simporterinin varlığına bağlı olabilir. Tiroid bezi ve meme dokusu arasındaki olası etkileşim hem tiroid hem de meme dokusunda bulunan, bir membran aktif taşıma mekanizması olan bir NIS varlığı aracılığıyla iyodu konsantre etme ortak özelliğine dayandırılmıştır (166).

Bu tez çalışmasından farklı sonuçlanan bir diğer çalışmada ise, tiroid hastalıkları olan kişiler anti-TPO ve anti-TG varlığına veya yokluğuna göre ikiye ayrıldığında, her iki grubun da genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir meme kanseri riskine sahip olduğu, ancak antikor pozitif hastalarda riskin önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuş (200). Bu çalışmayı destekleyen Smyth ve arkadaşlarının çalışmasında, anti-TPO pozitif meme kanseri hastalarının anti-TPO negatif olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha iyi bir prognoz ve genel sağkalım gösterdiğini gözlemlenmiş (180). Öte yandan, 2001 yılında, Gogas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otoimmün tiroiditin ileri evredeki meme kanserli hastalarda daha sık olduğunu göstermiş, tiroid otoimmünitesi ile daha kötü meme kanseri prognozu arasında ilişkiyi ileri sürmüştür (201). Giustarini ve arkadaşları, ameliyattan önce malign ve iyi huylu meme hastalıkları olan hastalarda tiroid otoimmünitesini değerlendirdi ve meme kanseri hastalarında, iyi huylu meme hastalığı olanlara göre çok daha yüksek seviyelerde tiroid antikolları bulunduğunu tespit etmiştir (202).

Literatürdeki bu çelişki sonuçlar, çalışma tasarımındaki, örneklem büyüklüğündeki ve oto antikorları tespit etme metodolojisindeki farklılıklardan dolayı olabilmektedir. Bunun yanı sıra, tiroid hastalıklarının heterojenliği ve meme kanserinin de farklı etiyolojilere ve risk faktörlerine sahip olabilen farklı alt tiplere sahip heterojen bir hastalık olması da sonuçlardaki tutarsız bulgulara sebebiyet verebilmektedir.

100 meme kanseri hastası ve 100 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek tiroid antikor düzeyi prevalansı kanser hastalarında %25, sağlıklı kişilerde %18 olarak saptanmıştır (203). Daha sonra yapılan 200 meme kanserli kadın üzerinde yapılan çalışmada ise meme kanserli kadınlarda yüksek tiroid antikor düzeyi prevalansı %18,5 olarak tespit edilmiştir (204).

Bu çalışmada, anti-TPO pozitifliği prevalansı kendi popülasyonumuzdaki peri-postmenopozal dönemdeki meme kanseri hasta grubunda %35, benign meme hasta grubunda %41,8, ve kontrol grubunda %34,9 olarak tespit edildi, ancak üç grup arasında anti-TPO antikor pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi ( $p > 0,05$ ). Meme kanseri hasta grubunda anti-TG pozitifliği prevalansı ise %45,0, benign meme hasta grubunda %30,4 ve kontrol grubunda %23,3 olarak bulundu ( $p=0,0012$ ).

Tiroid sağlığı ve meme kanseri riskinin retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada, tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran sadece kontrol grubu ile meme kanserli hasta grubu içeren çalışmalardan farklı olarak, çalışmaya benign meme hastalıklı hasta grubu da dahil edilmiş olması çalışmanın güçlü yönünü göstermektedir ve bu çalışmada olası potansiyel ilişkiyi, altta yatan ortak mekanizmaları aynı dokudaki malign ve benign olarak ayırmak hedeflenmiştir.

Bu tez çalışmasının retrospektif olarak tasarlanması, longitudinal tasarlanmış bir çalışma olmaması, bu çalışmanın sınırlılıklarındandır. Ayrıca, çocuk sayısı, sigara ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite gibi risk faktörleri değerlendirilmemiştir. Tiroid otoimmünitesini ve tiroid disfonksiyonu ile meme

kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu kesitsel çalışma olarak planlanmıştır. Bu nedenle, yapılan çalışmalarda meme kanseri ile tiroid otoimmunitesi arasında bir ilişki göstermesine rağmen, nedenselliği kesin olarak kanıtlanamamaktadır. Sağlıklı bireyler ve meme kanseri hastalarında otoimmün hastalık prevalansının daha geniş kohortlarla yapılarak toplum temelli çalışmalarla belirlenmesi ile ileride literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Çeşitli dışsal ve içsel faktörlerden etkilenen değişken tiroid aktivitesi, kısıtlı ve kısa süreli hormon gözlemleri ile uzun vadede kanser gelişimi ile ilişkili olarak yorumlanması doğru olmamakla birlikte kesin bir çıkarımda bulunulmamalıdır. Sirkadiyen ritim ve dönemsel varyasyonun T3 ve TSH değerlerini etkilediğini göz önünde bulundurmak gerekir. Elde edilen sonuçlar retrospektif bir çalışmanın sonuçları olup, dönemsel varyasyonlar ve sirkadiyen ritim etkisinden kaynaklı yanlış sınıflandırmasına sebebiyet verip, gözlemlenen risklerin zayıflamasına yol açmış olabilir. Kısa süreli varyasyon FT3 ve FT4 tolere edilebilir seviyededir, ancak TSH için biraz daha yüksek olabilmektedir, bu da bu tür varyasyonun TSH ile ilişkili gerçek riskleri azalttığını bilgisini göz önünde bulundurmak gerektiğini öne sürmektedir (205,206).

Daha önce tiroid otoimmuniteleri ile meme kanseri arasında bir korelasyon olduğu literatürdeki çalışmalarda bildirmiş olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla, meme kanseri teşhisi için tiroid otoimmunitesinin özgüllük ve duyarlılık çalışması araştırılmamıştır. Bu tez çalışmasında, meme kanseri teşhisi ile ilişkili tiroid otoimmunitesinin özgüllük ve duyarlılık performansını değerlendirmek ve meme kanserinde tiroid otoimmunitesinin tanısal rolünü araştırmak peri-postmenopozal dönemdeki kadınlar için bireysel ROC analizi kullanılmıştır.

Bir testin genel doğruluğunu ve tanısal gücünü temsil eden ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 1.0 değerine yaklaştığça mükemmel duyarlılığı ve özgüllüğü gösteren bir yaklaşıma sahiptir (207). Bu tez çalışmasında anti-TG'nin ROC eğrisi altında kalan alanı (AUC) %67,3 ve anti-TPO için %52,1 olarak saptandı ve tanısal ayırım gücü olarak anti-TG, anti-TPO'dan daha yüksek çıkmıştır.

Duyarlılık (SE), doğru şekilde tanımlanan pozitiflerin yani hastaların oranını ölçmektedir (207). Bu çalışmada, meme kanseri hasta grubunda duyarlılık anti-TG için anti-TPO'dan daha yüksek bulundu (%65 ve %25 sırasıyla). Özgüllük ise (SP), doğru şekilde tanımlanan negatiflerin oranını yani gerçek sağlamların oranını ölçmektedir (207). Ancak, test edilen parametrelerin tanı özgüllüğü anti-TPO için (%85,3) anti-TG için olandan (%66,8) daha yüksek bulundu.

Pozitif Öngörü Değeri (PV+), pozitif sonuç alan bir kişinin gerçekten hasta olma olasılığını, Negatif Öngörü Değeri (PV-) ise kişinin negatif bir test sonucu olması durumunda, gerçekten sağlıklı olma olasılığını ortaya koymaktadır (208). Bu çalışmada anti-TPO ve anti-TG için PV+ değeri sırasıyla %8,1 ve %9,2 olarak, anti-TPO ve anti-TG için Negatif Öngörü Değeri ise sırasıyla %95,7 ve %97,4 olarak saptandı.

Pozitif olabilirlik oranı (LR+) ise pozitif sonuçların içindeki gerçek ve yanlış sonuçların oranını vermektedir. Negatif sonuçların içindeki gerçek ve yanlış sonuçların oranını veren parametre ise Negatif olabilirlik oranı (LR-) ile tanımlanır (209). Bu çalışmada anti-TPO ve anti-TG için LR+ sırasıyla 1,7 ve 1,96 olarak, anti-TPO ve anti-TG için LR- ise sırasıyla 0,88 ve 0,52 olarak saptandı. LR'lerin hastalığın varlığı veya yokluğu ile ilişkisinin derecesi, LR'ler 1.0 değerinden uzaklaştıkça artmaktadır. Bu sebeple, çok yüksek LR+ ve çok düşük LR'ye sahip testler daha güçlü ayırt etme kapasitesine sahiptir. Bu çalışmada elde edilen bulgulardan, anti-TG LR+ oranı anti-TPO'dan daha yüksek olması ve anti-TG LR- oranının anti-TPO'dan daha düşük olması anti-TG'nin anti-TPO'ya göre tanı koymada veya tanıyı dışlamada daha güçlü bir parametre olduğu çıkarımı yapılabilir.

Sonuç olarak, anti-TG antikor parametresinin meme kanseri için tanısız olarak ayırım gücü, anti-TG antikor parametresinden daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Ancak, anti-TG parametresinin tanısız gücünün tam olarak belirlenebilmesi için, güncel meme kanseri biyobelirteçleri ile karşılaştırma yapılan çalışmalar gerekmektedir ve klinik uygulamadan önce geniş bir prospektif çalışmada doğrulanması gerekir.

Tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla, meme kanseri hastalarında tiroid fonksiyonları ve otoimmünesinin araştırıldığı bu çalışmada, yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, tiroid otoimmünesinin meme kanseri için tanısal performansının değerlendirilmesi nedeniyle, bu tez çalışmasının literatüre bu anlamda yenilik getirdiği düşünülmektedir.

Hem meme kanseri ile tiroid sağlığı altında yatan mekanizmaları ile klinik etkilerini aydınlatmak ve anti-TG antikor pozitifliği ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi tam olarak tanımlamak, hem de meme kanseri tanısal teşhisi için bir biyobelirteç olarak tiroid otoimmünesinin, özellikle anti-TG antikor düzeyinin potansiyelini tanımlamak için gelecekte daha geniş örneklem grubuyla daha fazla prospektif ve longitudinal tasarımı araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 6 SONUÇ

Tiroid hastalıkları ve meme kanseri, karmaşık mekanizmalarla bağlantılı olabilecek iki yaygın sağlık sorunudur. Tiroid fonksiyonları ve otoimmünitesi ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışmaya rağmen, ilgili bağlantılar ve moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu tez çalışmasının sonucunda, meme kanserli ve peri-postmenopozal dönemdeki meme kanserli kadınlarda FT4, TSH hormon düzeyleri ve anti-TPO antikor düzeylerinde çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak, meme kanseri kadınlar ve peri-postmenopozal dönemdeki meme kanserli kadınların medyan anti-TG antikor düzeyleri, benign meme hastalıklı hasta grubu ve kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Tiroid antikor seviyeleri incelendiğinde, kendi popülasyonumuzdaki kadınlarda ve peri-postmenopozal dönemdeki kadınlarda anti-TPO antikor pozitifliği ile meme kanseri riski arasında istatistiksel anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptanırken ( $p > 0,05$ ), anti-TG antikor pozitifliği ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Tiroid sağlığı ve meme kanseri arasındaki ilişki peri-postmenopozal dönemdeki kendi popülasyonumuzdaki kadınlarda, tüm kadınlara oranla biraz daha güçlü bulundu (OR = 3,57 %95 GA = 1,691-7,540  $p = 0,001$ ). Rutin olarak, kadınlarda ve özellikle peri-postmenopozal kadınlarda tiroid antikor seviyelerinin taranması, meme kanseri erken teşhisi ve meme kanseri ile sıklıkla birlikte bulunan otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisi hakkında bilgi verebileceğinden yararlı olacaktır.

Meme kanseri ve tiroid sağlığı arasındaki ilişkiye dair kesin olarak tanımlanan kanıtlar olmasa da mevcut veriler ileride daha fazla prospektif tasarlanmış, meme kanseri ile tiroid sağlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tiroid otoimmünitesinin, özellikle yüksek anti-TG antikor düzeyleri açısından meme kanseri ile nadiren görülen bir ilişki mi olduğu ya da meme kanserinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığını daha kesin olarak anlayabilmek, meme kanseri

ve tiroid sağlığı arasındaki biyolojik ilişkiyi tanımlayabilmek, meme kanseri erken teşhisi ve kanser yönetimi gibi konularda yardımcı olacağından önem arz etmektedir.



## 7 KAYNAKLAR

1. Agarwal G, Ramakant P. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [15 February 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 [16 February 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol*. 2006 May;154(5):645-9.
5. Hannafon BN, Trigoso YD, Calloway CL, Zhao YD, Lum DH, Welm AL, Zhao ZJ, Blick KE, Dooley WC, Ding WQ. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2016 Sep 8;18(1):90.
6. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1938-48.
7. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2255-69.
8. Weng CH, Chen YH, Lin CH, et al. Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open*. 2018 Feb 16;8(2):e020194.
9. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):3035-43.
10. Dong L, Lu J, Zhao B, et al. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2018 Jun 6;16(1):130
11. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol*. 2006 May;154(5):645-9.
12. Aranda A, Martínez-Iglesias O, Ruiz-Llorente L, García-Carpizo V, Zambrano A. Thyroid receptor: roles in cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Jul;20(5):318-24.
13. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep*. 2007 Dec;18(6):1603-11.
14. Sarlis NJ, Gourgiotis L, Pucino F, et al. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative research synthesis. *Hormones (Athens)*. 2002;1(1):35-41.

15. Kuijpers JLP, Nyklicek I, Louwman MWJ, Weetman TAP, Pop VJM, Coebergh J-WW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid*. 2005;15(11):1253-1259.
16. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, DeNegri F, Cecchetti D, Martino E, Pinchera A. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Endocr Metab*. 1986; 81:990-994.
17. European Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://eco.iarc.fr>. Accessed November 20, 2022.
18. Vasei N, Shishegar A, Ghalkhani F, Darvishi M. Fat necrosis in the Breast: A systematic review of clinical. *Lipids Health Dis*. 2019;18:139.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
20. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
21. Türkyilmaz M. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu. 2017.
22. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397.
23. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron & et al. (2010). SEER cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 7.
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
25. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165:193–200.
26. Thompson WD. Genetic epidemiology of breast cancer. *Cancer*. 1994 Jul 1;74(1 Suppl):279-87.
27. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
28. Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res*. 2006;34:1416–1426.
29. Dine J, Deng CX. Mouse models of BRCA1 and their application to breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev*. 2013;32:25–37.
30. Welsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):705-713.
31. Balmana J, Diez O, Rubio IT, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):31–34.
32. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C. et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27:103–110.

33. M.A. Blackwood, B.L. Weber BRCA1 and BRCA2: From molecular genetics to clinical medicine *J. Clin. Oncol.*, 16 (1998), pp. 1969-1977.
34. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I. et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:121–128.
35. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329–1333.
36. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine.* 2006;3:8–14.
37. Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *International journal of women's health.* 2017;9:265–272.
38. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol.* 2017;7:110.
39. M. Lambe, C. Hsieh, D. Trichopoulos, A. Ekblom, M. Pavia, H. Adami Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth *New Engl. J. Med.*, 331 (1994), pp. 5-9.
40. Horn J, Asvold BO, Opdahl S. et al. Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:237–243.
41. J. Cuzick, A. Szarewski, D. Mesher, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology—results from the Hammersmith study *Int J Cancer*, 122 (10) (2008), pp. 2294-2300.
42. L.P. Engelstad, S.L. Stewart, B.H. Nguyen, et al. Abnormal Pap smear follow-up in a high-risk population *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10 (10) (2001), pp. 1015-1020.
43. D. Dohan, D. Schrag Using navigators to improve care of underserved patients: current practices and approaches *Cancer*, 104 (4) (2005), pp. 848-855.
44. Jung S, Wang M, Anderson K. et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International journal of epidemiology.* 2016;45:916–928.
45. Hamajima N, Hirose K, Tajima K. et al. 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. *Br J Cancer.* 2002;87:1234–1245.
46. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA.* 2011;306(17):1884–1890.
47. Petrakis NL, Gruenke LD, Beelen TC, Castagnoli N Jr, Craig JC. Nicotine in breast fluid of nonlactating women. *Science.* 1978;199(4326):303-305.
48. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):293-299.
49. Knight JA, Fan J, Malone KE, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *Int J Cancer.* 2017;141:916–924.

50. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136:2204–2209.
51. McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M, et al. Cigarette smoking and risk of breast cancer in a New Zealand multi-ethnic case-control study. *PLoS One*. 2013;8:e63132.
52. Levi F, La Vecchia C, Gulie C, Negri E. Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland. *Nutr Cancer*. 1993;19(3):327–35.
53. La Vecchia C, Decarli A, Franceschi S, Gentile A, Negri E, Parazzini F. Dietary factors and the risk of breast cancer. *Nutr Cancer*. 1987;10(4):205–14.
54. Malin AS, Qi D, Shu XO, Gao YT, Friedmann JM, Jin F, Zheng W. Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relation to the risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2003;105(3):413–8.
55. Dong JY, He K, Wang P, Qin LQ. Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):900–5.
56. Wang Y, Gapstur SM, Gaudet MM, Furtado JD, Campos H, McCullough ML. Plasma carotenoids and breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control*. 2015;26(9):1233–44.
57. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, et al. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:319–348.
58. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:869–82.
59. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138–54.
60. McTiernan A, Wu L, Chen C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(9):1662–1677.
61. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res*. 2004;64(8):2923–2928.
62. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, estrogens, and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):1071–1082.
63. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1856–186.
64. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med*. 1989;321:1281–4.

65. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Jaffe MJ, Dinner PJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med.* 1989;321:1285–9.
66. Erel S. Memenin Anatomisi, Fiziyojisi ve Değerlendirilmesi. 2019.
67. A Halim. Mammary gland (Breast). *Human Anatomy Female Pelvis and Breast.* Yeni Delhi: IK International Publishing House; 2009. p. 83-87.
68. AP Cooper. *On The Anatomy of the Breast.* London: Harrison & Co. Printers; 1840.
69. Kenneth MS, Tucker JA. Breast. In: Stenberg SS, editor. *Histology for Pathologists.* New York: Raven Pres; 1992. p. 893-902.
70. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:718–730.
71. Weigelt B, Mackay A, A'Hern R, Natrajan R, Tan DS, Dowsett M, Ashworth A, Reis-Filho JS. Breast cancer molecular profiling: a retrospective analysis of molecular subtype assignment using single sample predictors. *Lancet Oncol.* 2010;11:339–349.
72. Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:659–672.
73. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8(1):23-31.
74. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2015;9(Suppl. 2):17-34
75. Henry NL, Cannon-Albright L. Breast Cancer Histologic Subtypes Show Excess Familial Clustering. *Cancer.* 2019;125(18):3131-3138.
76. Ellis P, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, Peterse JL, Mukai K, Tabar L, Jacquemier J, Cornelisse CJ, Sasco AJ, Kaaks R, Pisani P, Goldgar DE, Devilee P, Cleton-Jansen MJ, Borresen-Dale AL, van't Veer L, Sapino A. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon: Lyon Press; 2003.
77. Masood S. Breast Cancer Subtypes: Morphologic and Biologic Characterization. *Womens Health (Lond).* 2016;12(1):103-119.
78. Parikh U, Chhor CM, Mercado CL. Ductal Carcinoma In Situ: The Whole Truth. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(2):246-255.
79. Bane A. Ductal carcinoma in situ: what the pathologist needs to know and why. *Int J Breast Cancer.* 2013;2013:914053.
80. Tomlinson-Hansen S, Khan M, Cassaro S. Breast Ductal Carcinoma in Situ. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Updated 2022 Sep 26.
81. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018 Mar;11(1):123-145
82. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol.* 2010 Jun;4(3):192-208.

83. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 Dec 21;8:23-31.
84. Farid M. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology, Practical Approach*. 1st ed. Berlin: Springer; 2007.
85. McCart Reed AE, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res*. 2015 Jan 30;17(1):12.
86. Vos CB, Cleton-Jansen AM, Berx G, de Leeuw WJ, ter Haar NT, van Roy F, Cornelisse CJ, Peterse JL, van de Vijver MJ. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis. *Br J Cancer*. 1997;76:1131-3.
87. Reis-Filho JS, Simpson PT, Turner NC, Lambros MB, Jones C, Mackay A, Grigoriadis A, Sarriso D, Savage K, Dexter T, Iravani M, Fenwick K, Weber B, Hardisson D, Schmitt FC, Palacios J, Lakhani SR, Ashworth A. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6652-62.
88. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):95-120.
89. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
90. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5(1):5-23.
91. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
92. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(14):8418-23.
93. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
94. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):66.
95. Lukong KE. Understanding breast cancer - The long and winding road. *BBA Clin*. 2017 Jan 27;7:64-77.
96. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
97. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, et al. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1-6.

98. Rocca A, Farolfi A, Maltoni R, Carretta E, Melegari E, Ferrario C, et al. Efficacy of endocrine therapy in relation to progesterone receptor and Ki67 expression in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(1):57-65.
99. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106.
100. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-50.
101. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):95-120.
102. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):66.
103. Optimising the Role of Herceptin in Breast Cancer. Symposium proceedings. Monte Carlo, June 19-21, 2000. *Oncology.* 2001;61 Suppl 2:1-91.
104. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):545-54.
105. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):247-69.
106. Irvin WJ Jr, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer.* 2008 Dec;44(18):2799-805.
107. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. 2005. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J. Clin. Oncol* 23:7350–60
108. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. 2010. Triple-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med* 363:1938–48
109. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet.* 2011;378:1812-23.
110. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;e31-9.
111. Sabatier R, Finetti P, Guille A, Adelaide J, Chaffanet M, Viens P, et al. Claudin-low breast cancers: Clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Mol Cancer.* 2014;13:228.
112. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011;5:5-23.
113. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology.* 2009;41:40-7.
114. Nascimento RG, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know. *Mastology.* 2020;30:e20200024.
115. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11:435-49.

116. Verdial FC, Etzioni R, Duggan C, Anderson BO. Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening. *J Surg Oncol.* 2017;115:517-522.
117. Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease: resolved and unresolved issues. *Cancer.* 1993;71:1187-1189.
118. Kelsey JL, Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1990;12:228-240.
119. La Vecchia C, Parazzini F, Franceschi S, et al. Risk factors for benign breast disease and their relation with breast cancer risk. Pooled information from epidemiologic studies. *Tumori.* 1985;71:167-178.
120. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:161-179.
121. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985;312:146-51.
122. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, et al. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;155:103-114.
123. Tan H, Li R, Peng W, Liu H, Gu Y, Shen X. Radiological and clinical features of adult non-puerperal mastitis. *Br J Radiol.* 2013;86:20120657.
124. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast.* 2003;12:302-307.
125. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet.* 1987;2:1316-1319.
126. Tavassoli FA. Chapter 11. Biphasic tumors. In: *Pathology of the Breast.* Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999. p. 571–631. Second Edition.
127. Ajmal M, Khan M, Van Fossen K. Breast Fibroadenoma. [Updated 2022 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535345/>
128. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: *Basic & Clinical Endocrinology.* 7th ed. McGraw-Hill Medical; 2003. p. 311–348.
129. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Chapter 8. Metabolic Bone Disease. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* 9th ed. McGraw Hill; 2011. Accessed April 14, 2023.
130. Thyroid UK. About the thyroid. Thyroid UK. Available from: [http://www.thyroiduk.org.uk/tuk/about\\_the\\_thyroid/thyroid\\_overview.html](http://www.thyroiduk.org.uk/tuk/about_the_thyroid/thyroid_overview.html). Accessed April 15, 2023.
131. Hennemann G, Docter R, Krenning EP. Thyroid hormone. In: Li JJ, Li SA, eds. *Hormones and Their Actions, Part II: Specific Actions of Protein Hormones.* Elsevier; 2004. p. 363-405.
132. Rousset B, Dupuy C, Miot F, et al. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. [Updated 2015 Sep 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South

- Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/?report=classic>
133. Bianco AC, Kim BW, McAninch EA. The thyroid hormone signaling pathway in vertebrates. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019.
  134. Miot F, Dupuy C, Dumont JE, Rousset BA. Chapter 2: Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2015. p. 1–60.
  135. Delbridge TPWM, LW. Thyroid Embryology, Anatomy, and Physiology: A Review for the Surgeon. In: Hubbard JGH, Inabnet WB, Lo C-Y, eds. *Endocrine Surgery*. Springer US; 2009. p. 71–81.
  136. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035-3043.
  137. Sorrenti S, Baldini E, Pironi D, Lauro A, D'Orazi V, Tartaglia F, Tripodi D, Lori E, Gagliardi F, Praticò M, Illuminati G, D'Andrea V, Palumbo P, Ulisse S. Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond. *Nutrients*. 2021 Dec 14;13(12):4469.
  138. Shahid MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
  139. Baksi, S., & Pradhan, A. (2021). Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease. *Biology of Sex Differences*, 12(1), 25.
  140. Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):83-92.
  141. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:1–15.
  142. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3104-10.
  143. Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Horm Metab Res*. 2018 Dec;50(12):853-862.
  144. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017 May 9;8:521
  145. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71..
  146. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.
  147. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4575-82.
  148. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT; American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; Endocrine Society. Consensus

- Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):24-8; response 32-3.
149. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562.
  150. Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2012 Spring;10(2):490-6.
  151. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):593-646.
  152. Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology*. 2003 Sep-Oct;49(5):316-23.
  153. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1672-7.
  154. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-918.
  155. van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1992 Dec;15(11):797-800.
  156. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017 May 9;8:521.
  157. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252-65.
  158. Carvalho GA, Perez CL, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Apr;57(3):193-204. English, Portuguese.
  159. Özmen T, Güllüoğlu BM, Yegen CŞ, Soran A. Autoimmune Thyroid Disease and Breast Cancer Prognosis. *J Breast Health*. 2015 Apr 1;11(2):67-71
  160. Turken O, Narin Y, Demirbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemir EG, Yaylacı M, Ozturk A. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):R110-3.
  161. Siegler JE, Li X, Jones SD, Kandil E. Early-onset breast cancer in a woman with Graves' disease. *Int J Clin Exp Med*. 2012;5(4):358-62. Epub 2012 Aug 22.
  162. Moossa AR, Price-Evans DA, Brewer AC. Thyroid status and breast cancer: reappraisal of an old relationship. *Ann R Coll Surg*. 1973;53:178-188.
  163. Anker GB, Lonning PE, Aakvaag. Thyroid function in post-menopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58:103-107.
  164. Maruchi N, Annegers JF, Kurland LT. Hashimoto's thyroiditis and breast cancer. *Mayo Clin Proc*. 1976;51:263-265.

165. Anker GB, Lonning PE, Aakvaag. Thyroid function in post-menopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58:103-107.
166. Grani G, Dicorato P, Dainelli M, Coletta I, Calvanese A, Del Sordo M, De Cesare A, Di Matteo FM, D'Andrea V, Fumarola A, et al. Thyroid diseases in women with breast cancer. *Clin Ter.* 2012;163(6):e401-4.
167. Kapdi CC, Wolfe JN. Breast cancer. Relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. *JAMA.* 1976 Sep 6;236(10):1124-7.
168. Müller I, Pinchera A, Fiore E, Belardi V, Rosellini V, Giustarini E, Giani C. High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *J Endocrinol Investig.* 2011;34(5):349-52.
169. Chen S, Wu F, Hai R, You Q, Xie L, Shu L, Zhou X. Thyroid disease is associated with an increased risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2021 Jan;10(1):336-346.
170. Kuijpers JLP, Nyklicek I, Louwman MWJ, Weetman TAP, Pop VJM, Coebergh J-WW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid.* 2005;15(11):1253-1259.
171. Szycha P, Szycha W, Gesing A, Lewi A. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer - retrospective analysis. *Thyroid Res.* 2013;6:8.
172. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):645-649.
173. Yuan S, Kar S, Vithayathil M, Carter P, Mason A, Burgess S, Larsson S. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian Randomization Study. [Preprint] *MedRxiv.* 2023 Apr 3. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20048757v1>
174. Hellevik AI, Asvold BO, Bjoro T, et al. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):570-574.
175. Nisman B, Allweis TM, Carmon E, Kadouri L, Maly B, Maimon O, Meierovich A, Peretz T. Thyroid Hormones, Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid Receptors and Prognosis in Primary Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Nov;40(11):6417-6428.
176. Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F, et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res.* 2010;30(5):1713.
177. Wang G, Xia C, Chen L, Xue F. Patients with Breast Cancer Have a Higher Level of Serum Free Thyroxine (T4) Compared with Those with Benign Breast Diseases. *Tumor.* 2014;34(4):366-369.
178. Nisman B, Allweis TM, Carmon E, Kadouri L, Maly B, Maimon O, et al. Thyroid hormones, silencing mediator for retinoid and thyroid receptors and prognosis in primary breast cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(11):6417-6428.
179. Jiskra J, Límanová Z, Barkmanová J, Smutek D, Friedmannová Z. Autoimmune thyroid diseases in women with breast cancer and colorectal cancer. *Physiol Res.* 2004;53(6):693-702.

180. Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermott EW, Smith DF, et al. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2711-2716.
181. Simon MS, Tang MT, Bernstein L, Norman SA, Weiss L, Burkman RT, Daling JR, Deapen D, Folger SG, Malone K, Marchbanks PA, McDonald JA, Strom BL, Wilson HG, Spirtas R. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dec;11(12):1574-1578.
182. Brandt J, Borgquist S, Manjer J. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups: a Malmö Diet and Cancer Study. *Cancer Causes Control.* 2015 Aug;26(8):1093-1104.
183. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
184. Yang Y, Liu G, Qin L, et al. Overexpression of UHRF1 and its potential role in the development of invasive ductal breast cancer validated by integrative bioinformatics and immunohistochemistry analyses. *Transl Cancer Res.* 2019;8:1086-1096.
185. Vieira R, Tobar JSS, Dardes R, et al. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Breast Cancer Development: A Case-Control Study in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:703-707.
186. Kim EY, Chang Y, Lee KH, et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int J Cancer.* 2019;145(12):3257-3266.
187. Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JO, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):409-414.
188. Yang H, Holowko N, Grassmann F, Eriksson M, Hall P, Czene K. Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors. *BMC Med.* 2020;18(1):225.
189. Kuijpers JLP, Nyklicek I, Louwman MWJ, Weetman TAP, Pop VJM, Coebergh JWW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid.* 2005;15(12):1253-1259.
190. Szycha P, Szycha W, Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer - retrospective analysis. *Thyroid Res.* 2013 May 16;6(1):8.
191. Takatani O, Okumoto T, Kosano H, Nishida M, Hiraide H, Tamakuma S. Relationship between the levels of serum thyroid hormones or estrogen status and the risk of breast cancer genesis in Japanese women. *Cancer Res.* 1989 Jun 15;49(12):3109-3112.
192. Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, et al. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2012 Nov 1;131(9):2126-2133.
193. Hellevik AI, Asvold BO, Bjørø T, Romundstad PR, Nilsen TI, Vatten LJ. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):570-574.

194. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Malm J, Manjer J. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2010;12(2):R33.
195. Rose DP, Davis TE. Plasma triiodothyronine concentrations in breast cancer. *Cancer.* 1979 Apr;43(4):1434-1438.
196. Rose DP, Davis TE. Plasma thyroid-stimulating hormone and thyroxine concentrations in breast cancer. *Cancer.* 1978 Feb;41(2):666-669.
197. Rasmusson B, Feldt-Rasmussen U, Hegedüs L, Perrild H, Bech K, Høier-Madsen M. Thyroid function in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987 May;23(5):553-556.
198. Abe R, Hirotsaki A, Kimura M. Pituitary-thyroid function in patients with breast cancer. *Tohoku J Exp Med.* 1980 Oct;132(2):231-236.
199. Pan XF, Ma YJ, Tang Y, Yu MM, Wang H, Fan YR. Breast cancer populations may have an increased prevalence of thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2020 Sep;27(5):828-836.
200. Prinzi N, Sorrenti S, Baldini E, De Vito C, Tuccilli C, Catania A, Cocco C, Bianchini M, Nesca A, Grani G, Mocini R, De Antoni E, D'Armiento M, Ulisse S. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: results of a cross-sectional study of 6,386 patients. *PLoS One.* 2015 Mar 31;10(3):e0122958.
201. Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, Markopoulos C, Revenas K, Gogas G, Kostakis A. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2001 Oct;27(7):626-630.
202. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, Giani C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol.* 2006 May;154(5):645-649.
203. Ozmen T, Akkiprik M, Kaya H, Gulluoglu BM. Breast cancer and autoimmune thyroid disease relationship: Can hormonal factors or thyroglobulin gene polymorphism be the common factor? *J Breast Health.* 2014;10:35-41.
204. Ozmen T, Güllüoğlu BM, Yegen CŞ, Soran A. Autoimmune Thyroid Disease and Breast Cancer Prognosis. *J Breast Health.* 2015 Apr 1;11(2):67-71.
205. Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, Ross RJ. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2300-2306.
206. Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intraindividual variation in serum thyroid hormones, parathyroid hormone and insulin-like growth factor-1. *Ann Clin Biochem.* 2008 Mar;45(Pt 2):167-169.
207. Baratloo A, Hosseini M, Negida A, El Ashal G. Part 1: Simple Definition and Calculation of Accuracy, Sensitivity and Specificity. *Emergency.* 2015;3(2):48-49.
208. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ.* 1994 Jul 2;309(6947):102.

209. Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding the properties of diagnostic tests - Part 2: Likelihood ratios. *Perspect Clin Res.* 2018 Apr-Jun;9(2):99-102.



## **8 EKLER**

### **EK 1**





## 9 ÖZGEÇMİŞ

