

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARIN 1. DERECE VE
DİĞER YAKINLARINDAKİ OTOİMMÜN HASTALIK
SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ ATAY**

**ANKARA
EYLÜL 2017**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARIN 1. DERECE VE
DİĞER YAKINLARINDAKİ OTOİMMÜN HASTALIK
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ ATAY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BERNA GÖKER

**ANKARA
EYLÜL 2017**

TEŐEKKÖR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tez çalışmalarımnda katkılarından ve desteğinden dolayı tez hocam Prof. Dr. Berna Göker'e, çalışmama katkılarından dolayı Onkoloji Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Aytuğ Üner'e;

Bana bugüne kadar her konuda karşılıksız destek ve sevgilerini esirgemeyen aileme, sevgili eşim Beyza Atay'a en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Dr. Ali Atay

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ali ATAY
Baba Adı	Salih
Doğum Yeri/Tarihi	Malatya/15.10.1986
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2011/312
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları ABD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Meme Kanseri Hastalarının 1. Derece ve Diğer Yakınlarındaki Otoimmün Hastalık Sıklığı

JÜRİ KARARI:

Yukarıda Başlığı Yazılı Tezi Komisyonumuzca İncelenmiş ve Yapılan Tez Sınavında Başarılı Bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet Ali Kızıltan
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Diploma No: 30022/115

BAŞKAN

Prof. Dr. İbrahim Çiğdem
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Diploma No: 30022/115

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi
Prof. Dr. Asım ATEŞ
İç Hastalıkları (Nefroloji) Bilim Dalı
Diploma No: 33.011.115

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Grafikler Dizini

Tablolar Dizini

Kısaltmalar

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Kanseri	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve risk faktörleri	3
2.1.2 Klinik	6
2.1.3 Tanı ve tarama	6
2.1.4 Evreleme	8
2.1.5 Prognoz	12
2.1.6 Genetik Faktörler	13
2.2 Otoimmün hastalıklar	14
2.3 Tip 1 Diyabetes Mellitus	15
2.3.1 Epidemiyoloji	16
2.3.2 Etyoloji	17
2.3.3 Klinik	21
2.4 Graves Hastalığı	24
2.4.1 Patogenez	25
2.4.2 TSH Reseptör antikolları	26
2.4.3 Klinik	28
2.4.4 Laboratuvar	32
2.4.5 Prognoz	33
2.4.6 Tedavi	33
2.5 Hashimoto Tiroiditi	33

2.5.1 Tanım ve sınıflama	33
2.5.2 Prevalans	34
2.5.3 Etiyopatogenez	35
2.5.4 Patoloji	36
2.5.5 Klinik	36
2.5.6 Laboratuvar bulguları	37
2.5.7 Hastalığın doğal seyri	38
2.5.8 Tedavi	39
2.5.9 Prognoz ve komplikasyonlar	40
2.6 Romatoid Artrit	40
2.6.1 Epidemiyoloji	41
2.6.2 Etiyoloji ve risk faktörleri	41
2.6.3 Patogenez	43
2.6.4 Klinik bulgular	44
2.6.5 Laboratuvar bulguları	46
2.6.6 Radyolojik değerlendirme	47
2.6.7 Ayırıcı tanı	47
2.6.8 Tanı	47
2.6.9 Hastalık seyri ve prognoz	49
2.6.10 Tedavi	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM	50
4. BULGULAR	53
4.1 Meme Kanseri ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	53
4.2 Meme Kanseri Hastalarının Klinik Özellikleri	54
4.3 Hasta Grubu ile Kontrol grubu arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı Karşılaştırılması	56
4.4 Patolojik tanı grupları arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı Karşılaştırılması	60
4.5 Hormon reseptör grupları arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı Karşılaştırılması	61

5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72
8. ÖZET	86
9. SUMMARY	88
10. ÖZGEÇMİŞ	90



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4. 1 Hormon reseptör dağılımı	55
Grafik 4.2 Hasta ve kontrol grubunun 1. derece ve diğer yakınlarındaki tüm OH dağılımı	56



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Meme kanserleri risk faktörleri (12)	5
Tablo 2.2 Meme kanseri evrelemesi (12)	12
Tablo 2.3 Meme kanserinin prognostik faktörleri	13
Tablo 2.4 OH'larının spektrumu	15
Tablo 2.5 İnsanlarda Tip 1 DM gelişiminde rol alan otoantikörler (30)	19
Tablo 2.6 Tip 1 DM'nin tanı kriterleri (25)	23
Tablo 2.7 Tip 1 DM komplikasyonları (38,39)	24
Tablo 4. 1 Hasta ve Kontrol Grubunun demografik Özellikleri	53
Tablo 4. 2 Patolojik tanı ve tanı evresine göre dağılım	54
Tablo 4. 3 Hormon reseptör dağılımı	54
Tablo 4. 4 Hasta ve kontrol grubunun yakınlarındaki tüm OH dağılımı	57
Tablo 4. 5 Hasta ve kontrol grubunun 1. derece yakınlarındaki tüm OH dağılımı	57
Tablo 4. 6 Hasta ve kontrol grubunun diğer yakınlarındaki tüm OH dağılımı	57
Tablo 4. 7 Patolojik tanı grupları arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı	60
Tablo 4. 8 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Tip 1 DM sıklığı	61
Tablo 4. 9 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Hashimoto tiroiditi sıklığı	62

Tablo 4. 10 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Graves hastalığı sıklığı	63
Tablo 4. 11 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Romatoid artrit sıklığı	64



KISALTMALAR

anti-CCP	Siklik sitrülünize peptid antikoru
BKİ	Beden kitle indeksi
DM	Diyabetes mellitus
ER	Östrojen reseptör
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	İnsan lökosit antijen
HRT	Hormon replasman tedavisi
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
OH	Otoimmün hastalık
PBS	Primer bilier siroz
PR	Progesteron reseptör
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TG	Tiroglobulin
TNF	Tümör nekroz faktör
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TRAb	TSH reseptör antikoru

TSH Tiroid stimulan hormon

USG Ultrasonografi



1. GİRİŞ

Otoimmün hastalık (OH)'lar, batı ülkelerinde yaşayan bireylerin yaklaşık %7-10'unu etkiler ve önemli bir morbidite, kronik sakatlık ve sağlık bakım yükü oluşturur (1). Birçok OH için risk artışı açıklayan bir hipotez olarak kemoterapiyle tedavi sonrası kalıcı bağışıklık anormalliklerinin ortaya çıkması ve kanserin kendisi, birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde merkezi olan otoantikörlerin gelişimine yatkınlığa neden olmaktadır (2).

Literatürde OH ve meme kanser ilişkisi sıkça incelenmiştir. 17.153 olguda OH tanısı alan hastaların tıbbi tabloları incelenmiş olup OH'lar endokrin, romatizma, sistemik, nörolojik hastalıklar ve vaskülit olarak sınıflandırılmıştır. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım incelenmiş olup östrojen resptörü (ER) pozitif / HER2 negatif alt tip hastalarda çalışma grubuna göre daha kötü bir genel sağkalım bildirilmiştir. Erken meme kanseri teşhisinde otoimmünite kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (3).

Literatür gözden geçirildiğinde ülseratif kolit, sedef, Graves hastalığı, multipl skleroz ve meme kanseri gelişimi arasındaki pozitif epidemiyolojik korelasyon dikkati çekmektedir (4,5,6,7).

Meme kanseri ile OH'ların tek tek incelendikleri çalışmalar da mevcuttur. Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında meme kanseri riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Duktal meme kanseri, ER ve progesteron resptörü (PR) negatif olma eğilimindedir ve VeteranAffairs verilerine dayanan önceki bir çalışma, SLE hastalarında ER-negatif meme kanseri insidansında azalma olduğunu ortaya koymuştur (8). Bir başka çalışmada kanser bölgelerine göre

değişmekle birlikte diyabetes mellitus (DM) olan kişiler ile DM olmayan hastalar kıyaslandığında kanser insidansının %20-25 artmış olduğu gözlenmiştir (9). İnsülin ile tedavi edilen hastaların insülin tedavisi görmeyen hastalara kıyasla kanser insidansının daha yüksek olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır (10). Menapozdan sonra teşhis edilen meme kanseri ile tiroid hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kronik otoimmün tiroidit ile menapoz öncesinde teşhis edilen meme kanseri arasındaki ilişkiyi belirleyen tiroidotoimmünitesinin rolü analiz edilmiş olup meme kanserinde reseptör profili ile ilgili olarak, otoimmüntiroiditi olan hastalarda diğer tiroid hastalıklarına göre ER'lerinin artmış olduğu bildirilmiştir (11).

Sonuç olarak, kronik enflamasyonla seyreden hastalıkların (örneğin OH'lar) meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin oluşması ve büyümesi ile ilişkili olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Meme kanseri hastalarında otoimmün hastalıkların sağlıklı popülasyona oranla daha sık izlendiği de gösterilmiştir. Ancak, meme kanseri tanılı hastaların 1.derece ve diğer akrabalarında OH sıklığını araştıran çalışma henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamızda meme kanserli hastaların 1. derece ve diğer yakınlarında OH sıklığının sağlıklı yetişkin kadın popülasyonu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji ve risk faktörleri

İnvaziv meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup Amerika Birleşik devletlerinde 2014 verilerine göre her yılı yaklaşık 232.000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır. Bu vakalardan yaklaşık %20'si (ortalama 40.000 kadın) mortal seyretmektedir (12). Bununla birlikte Amerika ve Batı Avrupa'da insidans ve mortalitesi mamografi ile erken tanı, uygun adjuvan kemoterapi ve hormon replasman tedavilerinin daha az kullanılmasıyla azalmaya başlamıştır (12). Ancak halen Amerika birleşik devleti istatistiklerine göre her 8 kadından birinde hayatı boyunca meme kanseri gelişme riski bulunmaktadır (13). Meme kanserinin ideal tedavi şekli tümöre ve kişiye özel genetik ve biyolojik farklılıklara verilecek şekilde değerlendirilerek belirlenmelidir. Moleküler biyoloji ve genetik alanında birçok çalışma mevcut olup çok farklı tedavi metodları denenmektedir.

Meme kanseri gelişmesinde birçok faktör rol oynamaktadır (Tablo 2.1). Genel olarak en önemli risk faktörü cinsiyettir. Meme kanserinin çoğunluğu kadınlarda görülmekte olup erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık %1'den daha azdır (12). Diğer bir önemli risk faktörü ise yaştır (12,13). Amerika birleşik devleti verilerine göre meme kanserlerinin yaklaşık %75'i 50 yaşın üstünde kadınlarda görülmektedir. Üçüncü en önemli risk faktörü ise aile hikyesidir. Meme kanseri görülen vakaların %20 sinde beraberinde aile öyküsü

bulunmaktadır. Özellikle 50 yaşından genç hastalar ile birinci derece yakınlarında meme kanseri varlığı mevcuttur. Bazı hastalarda moleküler anormallikler ile birlikte ailesel meme kanseri sendromları tanımlanmıştır. Özellikle meme ve over kanseri birlikteliklerinin germline mutasyonu BRCA 1 ve BRCA 2 genleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu mutasyonlar otozomal dominant olarak geçiş göstermekte olup maternal ya da paternal olabilir. Çalışmalarda bu mutasyonlardan her birinde kişinin hayatı boyunca meme kanseri gelişme riski %50 ile 85 arasında değişmektedir. Diğer herediter kanser sendromları ise PALB2, Li-Fraumeni Sendromu (P53 supresyon geni) ve Cowden sendromu olarak sayılabilir (12).

Genetik faktörler dışında reproduktif risk faktörleri içerisinde erken menarş, geç menapoz, nulliparite, erken ilk gebelik sayılabilir. Bu sayılan nedenler içerisinde temel faktörü meme de uzamış östrojen maruziyetidir (12). Postmenapozal obezite de meme kanseri ile ilişkisi bilinmektedir. 18 yaşında ilk fullterm gebeliği olan kadınlarda nullipar kadınlara göre meme kanseri riski %30-40 daha az görülmektedir (14). Yapılan çalışmalarda depresyon olan meme kanseri hastalarda nüks ihtimali artmaktadır.

Meme kanserine neden olan egzojen nedenlerden birkaçı ise adölesan dönemde alınan radyasyon, uzamış hormon replasman tedavisi (HRT), alkol ve oral kontraseptiflerdir. Bazı çalışmalarda yüksek yağlı diyetler ve östrojenik pestisitler ile meme kanseri ilişkisi mevcuttur (12). 30 yaşından önce radyasyon almak (multiple floroskopik incelemelerle (200-300 cGy) veya Hodgkin

hastalığında tedavi (3600cGy'den fazla) riski arttırmaktadır. 30 yaşından sonra alınan radyasyon meme için minimal karsinojenik etki yaratmaktadır (14).

HRT alan kadınlar da meme kanseri ve kardiyovasküler yan etkiler dışında kemik fraktürü ve kolon kanseri riski azalmaktadır. 6-7 yıl boyunca HRT alan vakalarda meme kanseri riski neredeyse iki kata kadar artmaktadır.

Tablo 2.1 Meme kanserleri risk faktörleri (12)

MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	RELATİF RİSK
Benign meme hastalığı varlığı	1,5
Postmenapozal hormon replasmanı (progesteron ve östrojen)	1,5
12 yaşından küçük menarş	1.1-1.9
Alkol alımı(2-3 bardak/günde)	1.1-1.9
Artmış kemik dansite	1.1-1.9
Sedanter yaşam	1.1-1.9
55 yaşından sonra menapoza girme	1.1-1.9
Atipi olmaksızın proliferatif meme hastalığı	2
İlk doğumu 30 yaşından sonra yapma yada nulliparite	2-4
Birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü	2-4
Postmenapozal obezite	2-4
Yüksek sosyoekonomik düzey	2-4
Endometriyum ya da over kanseri öyküsü	2-4
Göğüs duvarına radyasyon öyküsü	2-4
Mamografide artmış meme dansitesi	2-4
Yüksek yaş	>4
Meme kanseri öyküsü	>4
Atipi ile birlikte proliferatif meme hastalığı	>4
İki tane birince derece akrabada meme kanseri öyküsü	5
Atipik hiperplazi ve birinci derece akraba da meme kanseri	10

2.1.2 Klinik

Meme kanserinde tanı en sık mamografik tarama ya da meme de kitle ile konur. Memede en sık olarak kitle, asimetrik kalınlaşma, anormal akıntı ve meme ucu ve ciltte değişiklikler şeklinde fiziksel bulgular izlenmektedir. Ayrıca tümör tipine göre adenokarsinomlar deri ve duktal yapıları invaze ederek meme ucunda çekinti yapar. Tümör hücreleri dermal lenfatikleri infiltre ederek memede kızarıklık, ısı artışı ve ödeme neden olabilir. Bu vakalarda meme kanseri mastit ile karışabilir (12). Meme ucunda spontan kanlı ya da şeffaf akıntı meme kanseri nedeniyle olabilir. Bu olgularda, fizik muayene, mamografi ve gerekirse biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir. Duktografi veya duktoskopi ile gerekli görülen vakalar da ileri tetkik yapılmalıdır. Kanlı meme başı akıntısı çoğunlukla intraduktal papillomların önemli bir bulgusudur (12).

Meme ağrısı en sık premenapozal dönemdeki kadınlarda premenstural görülmektedir. Fakat nadir olarak altta yatan malignansilerde meme ağrısına neden olabilir. Lokalize non-siklik meme ağrısı olan hastalarda meme muayenesi ve bilateral mamografi yapılmalıdır. Eğer bulgular normal ise ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile küçük malignite ihtimali dışlanmalıdır (10,12)..

2.1.3 Tanı ve tarama

Mamografi gelişmeden önce meme kanseri olguları kadınların kendisi tarafından tespit edilmekteydi. Teknolojinin ilerlemesiyle mamografi ile erken tanı sağlanabilmekle birlikte kendi kendine muayene yöntemi ile saptanan

kitlelerin prognozu saptanmayanlara göre daha iyi olduğu söylenmektedir (15). Çin'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada kendi kendine meme muayenesi vurgulanmıştır (13,14). Ancak her kadının algısının farklı olması nedeniyle normal ve anormal yapılar ayırt edilememektedir. Eğitim ile birlikte bu durum değişecektir.

Meme kanserinde erken tanı ile mortalite belirgin azalmaktadır. Amerikan Kanser Derneğine göre meme kanseri taramasında izlenecek yol şu şekildedir (16,17). Orta riskli kadınlarda 45 yaşından itibaren düzenli mamografi takibi mutlaka yapılmalıdır. 45 ve 54 yaş arası kadınlar her yıl düzenli olarak taranmalıdır. 55 yaşından sonra gerekirse iki yıllık takiplere geçilebilir. Klinik gereklilik halinde kadınlara taramalar 40-44 yaş arası başlanabilir. Takiplerde genel sağlık durumu iyi ise veya yaşam beklentisi 10 yıldan fazla ise tarama devam etmelidir. Amerikan kanser derneği taramada meme muayenesini önermemektedir (18).

Fizik muayene uygun bir ışık altında meme asimetrisi ve simetrisi gözetilerek, meme başında akıntı ve konumu da beraberinde değerlendirilmelidir. Meme kanserinde en iyi muayene siklusun 5ve 7. Gününde yapılmalıdır (14). Amerikan Kanser Derneği 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yıla bir, 40 yaşından sona ise hekim tarafından fizik muayene önerilmektedir (17).

Sonuç olarak tanı genel olarak şüpheli olgularda mamografi veya palpable meme anormallikleri ile saptanmaktadır. Klinik olarak görülen lezyonlara mutlaka biyopsi ile histopatolojik tanı sağlanmalıdır. Biyopsiler ince iğne aspirasyonu ya da eksizyonel biyopsi şeklinde olmaktadır. Nonpalpable kitlelerde mamografi,

ultrason yada MRG'de lezyonun saptanabildiği modaliteyle biyopsi yapılması gereklidir. Histopatolojik tanı ayrıca tedavide yol gösterici rol oynamaktadır (12).

2.1.4 Evreleme

Evrelemede kullanılan American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması aşağıda açıklanmaktadır. T tümör büyüklüğünü, N, bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M, uzak metastazları gösterir (12,19).

TNM SINIFLAMASI:

Primer Tümör: T

- Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör
- T0: Primer tümöre ait bulgu yok
- Tis: İn situ karsinom
- Tis(DCIS): Duktal karsinoma in situ
- Tis(LCIS): Lobüler karsinoma in situ
- TIS(Paget): Meme başında Paget hastalığı (primer başka tümör yok)
- T1: En büyük çapı ≤ 2 cm tümör
- T1mic: En büyük çapı $\leq 0,1$ cm (mikroinvaziv tümör)
- T1a: Tümör çapı $> 0,1$ cm ancak $\leq 0,5$ cm
- T1b: Tümör çapı $> 0,5$ cm ancak ≤ 1 cm
- T1c: Tümör çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm
- T2: Tümör çapı > 2 cm ancak ≤ 5 cm
- T3: Tümör çapı > 5 cm

- T4: Boyutdan bağımsız, göğüs duvarı veya cilde direkt yayılan tümör
- T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
- T4b: Ödem, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri, portakal kabuğu görünümü
- T4c: T4a + T4b
- T4d: Enflamatuvar karsinom

Lenf nodları nodları: N

- Nx: Değerlendirilemeyen nodal tutulum
- N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1: Hareketli ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
- N2: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksillermetastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarialnodal metastaz
- N2a: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
- N2b: Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateralinternal mammarial nodal metastaz
- N3: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarakgörülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazıveya supraklaviküler lenf nodu metastazı
- N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metaastazı + aksiler lenf nodu metastazı
- N3b: Klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mamarial lenf nodumetastazı + aksiller lenf nodu metastazı

- N3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Bölgesel lenf nodları: pN

- pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
- pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- pN0(i-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmünohistokimyasal olarak negative
- pN0(i+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak pozitif, ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 2 mm
- pN0(mol-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR negatif
- pN0(mol+) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR pozitif
- pN1mi: Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı $> 0,2$ mm ancak ≤ 2 mm
- pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenfnodundamikrometastaz
- pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
- pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopsidesaptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz
- pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik ve/veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodundamikrometastaz
- pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulumu olmaksızın internalmammaryal lenf nodlarında klinik ve radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum

- pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2 mm
- pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın internal mammarial lenf nodlarında klinik +radyolojik olarak belirgin tutulum
- pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammarial lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammarial lenf nodu metastazı + 3' ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
- pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alan> 2 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
- pN3b: Klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammarial lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nod metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammarial lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı
- pN3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz: M

- Mx: Değerlendirilemeyen uzak metastaz
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var

Bu bilgiler ışığında tümör evrelemesi Tablo 2.2'deki gibidir.

Tablo 2.2 Meme kanseri evrelemesi (12)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0 veya T1	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1

Evre I, IIA, IIB erken evre olarak tanımlanırken IIIA, IIIB, IIIC lokal ileri evre olarak adlandırılabilir. Evre IV ise metastatik evredir (19).

2.1.5 Prognoz

Meme kanserinde prognoz nüks veya sağkalım ile belirlenir. Cerrahi rezeksiyon sonrası hastalığın nasıl seyrettiği ve tümörün ölçülebilir biyolojik faktörlerine prognostik faktörler ve tedaviye yanıtı belirleyen faktörlere prediktif faktörler denir (20,21).

Prognostik ve prediktif faktörler kemoterapiye verilen cevap ve moleküler değişkenlere göre bireysel farklılıkları içermektedir. Erken dönem meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli iki faktör lenf nodu metastazı ve tümör boyutudur. Diğer faktörse östrojen ve PR'leri ile HER2 protein ekspresyon varlığıdır. Kötü prognostik faktörler, fazla ve uzak organ metastaz varlığı, tümör

boyutu artışı, östrojen ve PR azlığı, HER2 ekspresyon fazlalığı olarak gösterilebilir. Anjiyogenetik faktörlerin fazlalığı, tümör nekrozu, anöploidi kötü prognostik faktörlerdendir. Prognostik faktörler Tablo 2.3'te gösterilmektedir (22).

Tablo 2.3 Meme kanserinin prognostik faktörleri

Hastanın yaşı ve menapoz	Aksiller lenf nodu tutulumu
Tümör büyüklüğü	Nekroz miktarı
Grade	Tümör anöploidi
Histolojik tip	Mitotik aktivite, S fazı oranı
Hormon reseptör durumu	Büyüme faktörü
Lenfatik invazyonu	Onkogen ve anti onkogen miktarı
Damar invazyonu	Tümör lokalizasyonu
Perinöral İnvazyon	Angiogenetik Faktörler
Perinodal İnvazyon	Hormon reseptörleri, proteaz gibi diğer nedenler

2.1.6 Genetik Faktörler

%5-10 arası meme kanserinin herediter olduğu düşünülmektedir (23). Bu gen defektlerinde meme kanserine eşlik eden başka hastalıklar ve malignansiler mevcuttur. Bu genlerden kısaca bahsetmek gerekirse;

- BRCA 1 ve BRCA 2 genleri
- ATM Geni
- BRIP 1 geni

- CDH 1 Geni
- CHEK 2 Geni
- MRE11A Geni:
- PTEN Geni
- RAD 50 Geni:
- RAD51 C Geni
- STK11 Geni
- TP53 Geni
- Hormon Reseptörleri
- HER2/Neu Onkogeni
- c-myc Onkogeni

2.2 Otoimmün hastalıklar (OH'lar)

İmmün sistem self antijenler ile yabancı antijenleri ayırt edebilir ve oto antijenlere immunolojik tolerans gösterirken, yabancı antijenlere hücre sel veya humoral immün yanıt oluşturur. Bazı durumlarda immün sistemin self antijenlere olan toleransı bozularak bu antijenlerde immün yanıt gelişebilir, bu durumda otoimmüniteden söz edilir. Otoimmünite her zaman hastalığa neden olmaz. Yaşın ilerlemesi ile insanlarda değişik otoantikorların saptanma olasılığı artar. Ancak bunlar herhangi bir otoimmün hastalığa neden olmaz. Otoimmün reaksiyonlar doku hasarı yaptığında OH'lar bir yelpaze oluşturduğu düşünülduğünde bir uçta organa özgü OH'lar diğer uçta ise sistemik (organa özgü olmayan) OH'lar bulunur (24).

Tablo 2.4 OH'larının spektrumu

Organ spesifik	Organ spesifik olmayan
Hashimoto hastalığı	Sistemik lupus eritramatozus
Basedow Graves hastalığı	Sjögren sendromu
Pernisiyöz anemi	Romatoid artrit (RA)
Otoimmün atrofik gastrit	Dermatomyozit-Polimiyozit
Addison hastalığı	Sistemik skleroz
İnsüline bağımlı diabetes mellitus	Miks bağ dokusu hastalığı
	Good Pasture sendromu
Myastenia Gravis	
Otoimmün hemolitik anemi	
Primer biliyer siroz	
İdiopatik trombositopenik purpura	
Otoimmün kronik aktif hepatit	

2.3 Tip 1 Diyabetes Mellitus

DM çeşitli etyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etki etmesi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur (25).

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki B hücrelerinde salgılanan peptidyapıda glukoregulator bir hormondur (25).

Hepatik glukojenolizi, hepatik ve renal glukoneogenezi baskılar, kas ve yağ dokusunun glukoz alınımını uyarır. DM tek bir hastalık tablosu olmayıp

etioloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren, çocuk ve adölesanlarda en sık görülen endokrin hastalıktır (25).

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden, insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmı (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giderken (Tip1A), az bir kısmında (%10) beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1B). Tip 1 DM'de insülinin mutlak eksikliği olduğu için ekzojen insülin tedavisine ihtiyaç vardır (26).

2.3.1 Epidemiyoloji

Tip 1 DM sıklığı yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörlerle ilişkilidir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkmakta ve çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde 14.8/100.000 ile en yüksek insidansa sahiptir. Başlangıç yaş aralığı bimodal özellik göstermekte olup, zirve yaşlar 5 -7 ve 10-14 yaş aralığındadır. İlk aralıktaki yükseklik okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, puberte dönemindeki artış pubertal cinsiyet steroidleri, büyüme hormonunun artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (27).

2009 da yapılan bir çalışmada 2005-2020 yılları arasında 5 yaş altındaki Tip 1 DM'li yeni vakaların sayısının bazı bölgelerde iki katına çıkması; 15 yaş altındaki vaka sayısında ise %70 artış olması öngörülmektedir. Aynı çalışmada hem diyabetin başlangıç yaşının aşağılara doğru indiği hem de Tip 1 DM sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (28).

2.3.2 Etiyoloji

Tip1 DM genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadıkları otoimmün mekanizmalarla meydana gelen, pankreastaki B hücrelerinde inflamasyon ve ilerleyici harabiyet ile seyreden, sonuç olarak da insülin yetersizliği ve onun meydana getirdiği klinik bulgulardan oluşmaktadır (29). Genetik; Tip 1 DM vakalarının yaklaşık %10'unda ailesel geçiş görülmektedir ancak bilinen bir kalıtım şekli henüz tanımlanmamıştır. Tip 1 DM multifaktöriyel poligenik kalıtım göstermektedir. Çoğu vakada Tip 1 DM sporadik olarak gelişse de Tip 1 DM'li bir hastanın yakın akrabalarında yine Tip 1 DM gelişme riski belirgin olarak artmıştır (30).

Tip 1 DM'ye yatkınlık veya koruyuculuğu belirleyen birçok gen arasında en önemlisi kromozom 6 üzerinde bulunan insan lökosit antijen (HLA) kompleksidir. Kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesi makrofaj gibi antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 2 moleküllerini kodlayan genleri içerir. Bu MHC molekülleri alfa ve beta zincirlerini içerir ve bu zincirler Tip 1 DM patogenezinde rol alan antijenlerin bağlandığı peptit bağlayıcı bölgeyi oluşturur. Antijenin MHC'ye bağlanması; antijenin yıkıcı otoimmün sürecin ana hücreleri olan T hücrelerinde bulunan antijen reseptörlerine sunulmasına neden olur. Tip 1 DM'li hastalarda HLA-DR3 veya DR4 saptanabilir ve hastaların yaklaşık %30'u her iki haplotipe sahiptir (DR3/4 heterozigot) (31).

Bazı HLA allellerinin diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkisi, bazılarının ise diyabete karşı koruyucu etkisi vardır. HLA DR2 ve DR5 koruyucu özellikteki genler iken DR3- DQ2 ve DR4-DQ8 hastalık için risk faktörüdür (29). Tip 1 DM insidansındaki hızlı artış çevresel faktörlerin DM etyolojisinde rol oynadığının en önemli göstergesidir. İnsidansındaki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojide hijyen hipotezi de suçlanmaktadır. Hijyen hipotezine göre aşırı korunarak, en iyi hijyen koşullarında yetiştirilen bireylerin immün ilişkili hastalıkları geliştirme riskinin fazla olduğu öngörülmektedir. Çocukların daha az hijyenik koşullarda yetiştirilmesi de erken çocukluk döneminde doğal bağışıklanmaya yol açarak Tip1 DM gibi immünite ilişkili hastalıkların azalmasına neden olur (32).

Tip 1 DM’de viral enfeksiyonların etyolojik rolü hala tartışmalıdır. Coxakie A, Coxakie B, sitomegalovirüs, ekovirüs, Ebstein-Barr virüs, rubella, kabakulak, retrovirüsler gibi birçok virüs insan beta hücrelerini enfekte edebilir. Bu virüsler arasında sadece doğumsal rubella enfeksiyonunun DM’ye yol açtığı kesin olarak saptanmıştır. Doğumsal rubella ile enfekte hastaların %10-12’sinde Tip 1 DM, %40’ında bozulmuş glukoz toleransı geliştiği bildirilmiştir (33).

Otoimmünite; genetik yatkınlık ve çevresel faktörler pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatır. Bu otoimmün süreç yavaş ve ilerleyici biçimde beta hücrelerini harap ederek insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. Tip 1 DM vakalarında insülin üreten hücrelerde sınırlı inflamasyon (insülinitis) gösterilmiştir. Ayrıca DM hastalarında klinik bulgular ortaya çıkmadan önce immünolojik olarak otoantikolar saptanabilir ve tüm bunlar Tip 1 DM’nin

etyolojisinde otoimmüitenin rol oynadığının göstergesidir. Adacık antikorları yeni tanı almış Tip 1 DM vakalarının %70- 80'inde pozitif saptanır (30).

Tablo 2.5 İnsanlarda Tip 1 DM gelişiminde rol alan otoantikolar (30)

- | |
|--|
| *Adacık hücre sitoplazmik otoantikoları |
| *İnsülin otoantikoları |
| *Glutamik asit dekarboksilaz (8) otoantikoları |
| *İnsülinoma-2 ilişkili otoantikolar (alfa ve beta/IA-2 ve IA-2 beta) |
| *Adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8)'e karşı gelişen antikor. |

Tip 1 DM'nin büyük çoğunluğu pankreatik beta hücrelerinin seçici yıkımı ile giden otoimmün bir süreçtir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler bu otoimmün süreci başlatırlar. Pankreasın adacık hücrelerine otoimmün saldırı, beta hücrelerinin ilerleyici yıkımına ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. Klinik DM'nin başladığı dönemde adacık hücrelerinin %80-90'nın yıkıma uğradığı düşünülmektedir.

DR3/DR4 haplotipi olan küçük DM'li çocuklarda hiperglisemi başladıktan sonra ilk 3 yıl içinde beta hücre yıkımı tamamlanırken, büyük çocuklarda bu süre 10 yıla kadar uzayabilir. Hipergliseminin başlangıcında beta hücre fonksiyon bozukluğu hem beta hücre yıkımına hem de sitokin aracılı insülin sekresyonunun inhibisyonuna bağlıdır.

Adacık hücre otoimmüitesinin yaşamın çok erken döneminde ortaya çıktığı, hatta doğumdan önce geliştiği düşünülmektedir. Adacık hücre otoimmüitesi başladıktan sonra adacık hücrelerindeki yıkım süreci değişken olup

bazı vakalarda hızlı bazı vakalarda yavaş klinik ilerleyiş gözlenir. Bu ilerlemede antikor varlığı çok ise klinik ilerleme daha hızlı olur. Tip 1 DM tanısı aldıktan sonra 6 ay içinde hastaların %60-90'ında pankreatik insülinitis olduğu gösterilmiştir. İnsülinitis pankreatik adacık hücrelerinin lenfositik infiltrasyon ile yıkımının histolojik tanımıdır. Bunun sonucu olarak insülin sekresyonu azalır. Pankreastaki alfa, gamma hücreleri otoimmünitenin ve kalıcı hasarın hedefinde değildir. Beta hücreleri diğer adacık hücre tiplerinde bulunmayan insülin üreten hücelere özgü olan antijenleri taşırlar. Tip 1 DM'de hedef olan bu antijenlerden en önemlileri glutamik asit dekarboksilaz, insülinoma ilişkili antijen-2, adacık sialoglikonjugat ve insülinidir. Bu 9 antijenlerden sadece insülin beta hücrelerine spesifiktir (34).

Genetik olarak eğilimli kişilerde, çevresel faktörler ya moleküler benzerlik (Coxsackie virüs, sitomegalovirüs, rubella virüsünde bu benzerlik gösterilmiştir) ya da beta hücre antijenitesinde değişiklik yaparak otoimmün inflamasyonu başlatırlar. Bu inflamasyon sürecinde beta hücre antijenleri ve sitokinler ortaya çıkar. Ortamdaki bu antijen ve sitokinler inflamatuvar hücreler olan makrofajları ve dendritik hücreleri aktive ederler. Bunun sonucunda bu hücrelerin yüzeyinde MHC 2 molekülleri uyarılır. Beta hücre spesifik otoantijenleri makrofaj ve dendritik hücre gibi antijen sunucu hücreler tarafından CD 4 yardımcı T hücrelerine sunulur. Antijenle karşılaşan T hücreleri T helper 1 ve T helper 2 hücelere farklılaşırlar. Beta hücre otoantijenlerinin CD 4 T helper 1 hücelere sunulması hastalık sürecinin başlamasında ilk aşama olarak kabul edilir. Makrofajlar interleukin İL 1salınımı yaparak, CD 4 T hücrelerinin interferon

gamma, İL-2 ve tümör nekroz faktör (TNF) beta ve serbest radikallerden nitrik oksit ve süperoksit (NO, O₂⁻) gibi pankreas beta hücrelerine toksik olan diğer sitokinlerin salınımını uyarır ve beta hücre hasarına neden olurlar. Bu süreç sırasında sitokinler, CD 8 sitotoksik T hücrelerinin göçüne de neden olurlar. MHC sınıf 1 molekülünün uyarılması ve beta hücresi otoantijenlerinin tanınması sonucunda, CD 8 sitotoksik T hücreleri perforin, granzim salınımı ve beta hücre apoptozu ile beta hücre hasarı gelişir. İnsülinitis tablosu olarak tanımlanan bu süreçte, enflamasyon devam ederken beta hücre antijenlerine karşı otoantikolar oluşur ve beta hücre fonksiyonları ile beta hücre kitlesi azalmaya başlar ancak bu aşamada klinik bulgu yoktur. Mevcut beta hücre kitlesi %50 oranında azaldığında intravenöz yapılan glikoz tolerans testinde bozulma saptanır. Beta hücre yıkımı devam ettikçe oral glikoz tolerans testine de yanıt bozulur. 1-2 yıl içinde beta hücre harabiyetinin %80-90'lara ulaşması sonucunda da klinik olarak Tip 1 DM ortaya çıkar (27,30,35).

2.3.3 Klinik

Tip 1 DM başta karbonhidratlar olmak üzere protein ve yağ metabolizmasını etkileyen sistemik bir metabolizma hastalığıdır. Temel bozukluk, kan yoluyla taşınan glukozun hücre içine girememesidir. Bunun sonucunda hücre dışında kan şekeri yüksek iken, hücre içinde düşüktür (36).

İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein ve yağ dokusu şeklinde enerji birikimini uyarır. İnsülin düzeyi düşük olduğunda, dokularda glukoz ve enerji gereksiniminin karşılanması için, depolanmış olan

yedekler kullanılmak üzere parçalanırlar. Glikojenoliz, lipoliz, proteoliz yoluyla serum glukoz düzeyi arttırılmaya çalışılır ancak, insülin eksikliği nedeniyle hücrelerin glukozu hücre içine almaları bozulur ve kan şekeri yükselir. Böbrek glukoz eşiğinin aşılmasıyla birlikte (yaklaşık 180 mg/dl) glukozüri, osmotik diürez sonucu poliüri ve elektrolit kayıpları olur. Diyabette metabolik bozukluğun birincil nedeni olan insülin eksikliğinin yanı sıra stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon) artışı metabolik bozukluğun daha da belirgin olmasına neden olur. Bu durum enfeksiyonlar (stres hormonlarını arttırarak, sitokinlerin insülin reseptör fonksiyonunu olumsuz etkileyerek) ve stres yaratan durumlar tarafından kolaylaştırılır (36).

İnsülin karşıtı hormonların salınması, insülin işlevlerine zıt yönde rol alarak glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyarırken glukozun hücre içinde kullanımını azaltır. Bu durum da metabolik bozuklukların ağırlaşmasında rol oynar. Bu hormonal bozukluklar sonucu glukozun aşırı yapımı ve periferde kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar. Hasta tarafımıza yalnızca hiperglisemi tablosunda başvurabilir (36).

Kanda glukoz seviyesi yüksek olmasına rağmen hücre içine glikoz alımı bozulmuştur ve metabolik denge, kan glukoz düzeyini arttırmak için glukoneogenez yolunu aktive eder. Sonuç olarak kas proteinleri ve depo lipitler yıkıma uğrar, kişide kilo kaybı ve ketozis ortaya çıkar. Kilo kaybı, hipovolemi ve artmış katabolizmanın sonucudur (36). Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı klasik semptomlardır. Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir.

Polidipsi; hiperglisemi ve hipovoleminin serum osmolalitesini artırmasına ve artmış osmolalitenin susama hissinde artışa neden olmasının sonucudur. Bazen ilk dikkati çeken bulgu idrar kontrolünü edinmiş bir çocukta gece yatağını ıslatma olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular pollaküri, noktüri, yorgunluk ve letarjidir. Küçük çocuklar ve kızlarda perineal kandidiyazis sık görülen başvuru şeklidir. Uzun süren hiperglisemi vakaları katarakt ile başvurabilir (37). Tanı, mevcut olan klinik bulgular ve biyokimyasal parametrelerle konur. Amerikan Diyabet Akademisi tarafından oluşturulan, en son revizyona ait, tanı kriterleri Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6 Tip 1 DM'nin tanı kriterleri (25)

Tanımlama	Plazma Glukozu
Açlık Değeri	
Normal	< 100 mg/dl
Bozulmuş Açlık Glukoz	100-125 mg/dl
Diyabet	> 126 mg/dl
Oral glukoz tolerans testi (2.saat)	
Normal	<140 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı	140-199 mg/dl
Diyabet	> 200mg/dl
Rastgele Değer (Diyabet Semptomları ile Birlikte)	
Diyabet	> 200 mg/dl
HbA1C	≥ % 6.5

Çoğu kez oral glukoz tolerans testi tanı için gerekli değildir. Oral glukoz tolerans testi, açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal değerlerin üst

sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olur. Plazma açlık glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması da tanı koydurur. Bazen travma ve enfeksiyonla ilişkili hafif hiperglisemili glukozüriler görülebilir.

Tablo 2.7 Tip 1 DM komplikasyonları (38,39)

Akut komplikasyonlar	Subakut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
-Hipoglisemi	-Lipoatrofi, lipohipertrofi	Mikrovasküler komplikasyonlar
-Ketoasidoz	-Eklem hareket kısıtlılığı	-Retinopati
-Nonketotik hiperglisemik koma	-Osteopeni	-Nöropati
	-Büyüme/gelişme geriliği	-Nefropati
	-Pubertal gecikme ve menstrüel bozukluklar	Makrovasküler komplikasyonlar
-Ağırlık kaybı	-Bilişsel fonksiyonlarda bozulma	-Kardiyopati
-İnsülin alerjisi	-Katarakt	-Merkezi sinir sistemi nöropatisi
	-Hiperlipidemi	
	-Emosyonel bozukluk	
-Enfeksiyonlara duyarlılık	-Nekrobiosislipoidika	
	diyabetikorum	
	-Glukoz kontregülasyon bozuk	

2.4 Graves Hastalığı

Graves hastalığı; tiroid bezinin diffüz büyümesi, hipertiroidi (klinikteki en sık neden) Graves oftalmopatisi, pretibial miksödem ve akropaki ile kendini gösteren bir hastalıktır. Basedow-Graves hastalığı tanısı koymak için bu öğelerin hepsinin birlikte bulunması zorunlu değildir. Hipertiroidi ile diffüz bir guatrın bulunması çoğu kez tanıyı akla getirmek için yeterlidir (40,41).

İnsidans %0,03/yıldır. Toplumun %0,51'inde Graves hastalığı bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 7-10 kat daha sıktır. Her yaşta ortaya çıkabilir ancak en sık 20-50 yaşlar arasında görülür (40,41).

2.4.1 Patogenez

Basedow Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalığa yatkın olan kişilerin immün sistemi, tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörünün bazı peptid bölümlerini yabancı kabul edip ona karşı antikor üretir. Bu antikor TSH-R'ne bağlandığında uyarıcı etkiye sahip ise Graves hastalığına yol açmaktadır. TSH reseptör antikoru (TRAb) immünglobulin (Ig) G yapısındadır. Tiroid stimüle edici immünglobulindir (42,43,44,45). Basedow-Graves hastalığının otoimmün bir mekanizma ile geliştiğine dair başka kanıtlar da vardır. Bu hastalıkta tiroid folikül hücrelerine karşı gelişmiş hücresel bağışıklık da söz konusudur. Basedow-Graves'li hastaların lenfositlerinin tiroide karşı duyarlılık kazandığı gösterilmiştir. Ayrıca tiroid dokusu antijenlerine özgü supressör T hücrelerinin sayısında bir azalma olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur. Supressör T hücrelerinin sayısındaki bu azalma tiroid antijenlerine karşı antikor üretimini sağlayan T helper hücrelerinin baskıdan kurtulmasını sağlayabilir (42,44,46).

Basedow-Graves hastalığına özgü oftalmopatinin gelişmesine yol açan mekanizmalar ise daha az anlaşılmıştır. Egzoftalmi ve diğer göz bulgularının ortaya çıkmasında, ekstraokuler kaslarda fibroblastların immünolojik aracılıklı aktivasyonu etkilidir ve bu aktivasyon ile glikozaminoglikanların birikimi su

tutulumu ve ödeme neden olur. Fibroblast aktivasyonu lokal olarak infiltre olan T hücreleri ve makrofajlardan elde edilen sitokinlerle (INF-gama, TNF, IL-1) oluşturulur (42,46).

Basedow-Graves hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu anlaşılma ile beraber bu hastalığın nedeni, yani etyolojisi bilinmemektedir. Genetik bir yatkınlık söz konusudur. Genetik yatkınlık 1. derece akrabalarda hastalığın sıklığıyla kendini göstermektedir.

Kardeşlerden birisi Graves hastalığına sahip ise diğerinin Graves hastası olma olasılığı, genel popülasyona göre 7-10 kat fazladır. Monozigot ikizlerde %30-50, dizigotik ikizlerde ise %5 Graves hastalığı konkordansı görülmektedir. Tek yumurta ikizlerindeki oran genetik yatkınlık ve çevre faktörlerinin birlikteliğinin hastalığın ortaya çıkmasındaki önemini vurgulamaktadır (40,47).

Genetik geçiş kompleksidir. Kromozom 6p21 bölgesi HLA'ların sentezini kontrol etmektedir (40,47).

2.4.2 TSH Reseptör antikorları

Graves hastalığında TSH reseptörüne karşı antikorlar hastalığı oluşturmaktadır. TSH reseptörünün peptid dizinlerine karşı oluşan antikorlar reseptöre bağlanmada TSH ile yarışır. Antikorlar miktarca fazla olduklarında tiroid glandı TSH'ın değil, bu antikorların etkisinde kalır. Bu antikorların bir bölümü blokandır, tiroidin çalışmasını bloke eder, bir bölümü stimulandır, Graves hastalığına sebep olur (48).

TRAb oligoklonaldır. Yani bir Graves hastasında tek veya az sayıda heterojenite gösteren antikor bulunmaktadır. Bazı TRAb'lar tiroid glandında hipertrofiye daha çok sebep olurken, daha az hipertiroidi oluştururlar, bazıları ise tam tersine daha az gland hipertrofisine karşın daha çok hipertiroidiye neden olabilirler veya bunların arasında kalan Graves hastalığı klinikleri oluşabilir. Antikoron bağlandığı epitop veya epitoplar değiştikçe ortaya çıkan Graves hastalığı da buna bağlı olarak farklılık göstermektedir (47,48,49).

TRAb hassas yöntemler kullanılarak %80-100 oranında saptanılabilir düzeydedir. Saptanamayanlarda sebep yöntemin yeterince hassas olmamasıdır. Nitekim bu negatif sonuçların, daha hassas yöntemlerle %98'i pozitif bulunmuştur (47,48,49).

Graves hastalığında diğer tiroid antikorları da pozitif olabilmektedir. Anti-tiroid peroksidaz pozitifliği %80, anti-tiroglobulin pozitifliği %30 civarındadır. Ancak bunların bugünkü bilgilerimizle Graves hastalığı patogenezinde rolü yoktur. Ancak pozitif bulunmaları otoimmüniteyi gösterir (49).

Graves hastalığında otoimmün olay bazı etkilerle uyarılabilir. Bunların stres, infeksiyon ve iyot olabileceği düşünülmektedir. Bunlara daha az olasılıkla etken olarak bazı ilaçlar ve sigara da eklenebilmektedir (43,45,50,51).

Mevsimsel olarak hastalığın görülme sıklığındaki değişim, yaza girişte hastalığın daha sık görülmesi, çevresel faktörlerin özellikle enfeksiyonların etkisini düşündürmektedir (50).

İyot da tetikleyici faktör olarak düşünülmektedir fakat etkisi kanıtlanmamıştır. İki mekanizma ile tetikleyebileceği düşünülmektedir. İyottan

fakir tiroglobulin (TG) süratle iyodla sature olmakta ve antijenik yapı kazanmaktadır. Diğer yol ise iyodun tiroid glandında serbest oksijen radikallerini arttırmasıdır (43).

2.4.3 Klinik

Klinik belirti ve bulguları; tiroidin büyümesi ile ilgili bulgular, tirotoksikoz tablosu ve bunlar dışında kalan belirti ve bulgular (infiltratif oftalmopati, pretibial miksödem, troid akropatisi) olmak üzere üç grupta toplanabilir (44).

1)Tiroid bezinin durumu: Genellikle tiroid bezi hafif ve orta derecede diffüz olarak büyümüş durumdadır. Seyrek olarak tiroidde dikkati çeken bir büyüme olmayabilir. Uzun sürmüş Graves hastalığında nodülasyon eğilimi olabilir bu da toksik multinodüler guatr ile ayırımında tereddüte yol açabilir. Basedow-Graves hastalığında ileri derecede artmış gland dolaşımına bağlı tiroid üzerinde palpasyonla thrill hissedilebilir, üfürüm duyulabilir (42,44,47)

2)Tirotoksikoz ile ilgili belirtiler ve bulgular: Klinik tablonun önemli bir kısmını oluştururlar ancak bunlar nedeni ne olursa olsun tüm hipertiroidizmler de benzerdir, Graves hastalığına özgü değildirler.

a)Genel belirtiler: Uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, iştah artmasına rağmen kilo kaybı, hiperaktivite, sinirlilik, irritabilite, kolay yorulma, ince tremor, sıcağa tahammülsüzlük olarak sıralanabilir (42,47).

b)Deri belirtileri: Deri ince, nemli, yumuşak ve sıcaktır. Kolay kızarıp(flushing eğilimi). Palmar eritem, onikoliz ve daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve

hiperpigmentasyon görülebilir. Saçlar incelmıştır, kolay dökülür, hatta yer yer açılmalar görülebilir (42,52).

c)Gastrointestinal sistem: Gastrointestinal transit zamanı kısalmıştır, bu da sıklıkla diare ve nadiren hafif steatore ile olan artmış defekasyon sıklığına neden olur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler saptanabilir.

d)Solunum sistemi: Hipermetabolik durumun getirdiği oksijen ihtiyacı nedeni ile efor dispnesi siktir.

e)Dolaşım sistemi: En sık kardiyovasküler belirti sinüs taşikardisi olup çoğu kez palpasyonla beraberdir. Hasta çarpıntıdan şikayet eder. Yüksek kardiyak output; sıçrayıcı nabız, artmış nabız basıncı, kalpte sistolik ejeksiyon üfürümleri ve üçüncü sesin duyulmasına yol açar. Bu durum yaşlı hastalar ve önceden kalp hastalığı olanlarda anginayı veya kalp yetmezliğini kötüleştirir. Özellikle orta yaşlı ve yaşlılarda atrial fibrilasyon siktir.

Konjestif kalp yetersizliği atrial fibrilasyonlu hastalarda sık olmasına karşın sinüzal ritimde olanlarda da görülebilir (44,52).

f)Gonad fonksiyonları: Kadınlarda oligomenore ve amenore gelişebilir. Erkeklerde libido azlığı ile birlikte impotans oldukça siktir. Jinekomasti gelişebilir, fakat fertilitenin devam etmesi de sık görülen bir durumdur (44,52).

g)Nöromuskuler sistem: Kas güçsüzlüğü ve yorgunluk sık görülen semptomlardır. Kas güçsüzlüğü ve yorgunluk sık görülen semptomlardır. Kas güçsüzlüğü proksimal kaslarda belirgindir. Tendon refleksleri canlıdır. Uçlarda düşük amplitüdü, hızlı bir tremor oldukça tipiktir. Koreoid tremorlar ve parkinsonizm

tremorları daha seyrek görülür. Hiperaktivite eğilimi, anksiyete, duygusallık, bazen depresyon merkezi sinir sistemi belirtileridir.

h)Üriner sistem: Polidipsi ve poliüri görülebilir.

i)*İskelet sistemi:* Tiroid hormonlarının kemik rezorbsiyonuna olan direkt etkisi uzun süren tirotoksikozda osteopeniye sebep olur. Hiperkalsemi hastaların %20'sinde gelişir, ancak hiperkalsiüri nadirdir.

j)*Göz bulguları:* Canlı bakış, göz kapağı retraksiyonu sempatik aktivite fazlalığına bağlıdır (44,52).

3)Diğer klinik bulgular

a)**Graves oftalmopatisi:** Graves hastalarının %10-25'inde aşikar Graves oftalmopatisi bulunmaktadır. Sadece göz kapağı tutulması hastaların %30-45'inde MRG bulguları düşünüldüğünde bu oran %70'e çıkmaktadır (47,53).

Basedow-Graves hastatığına ait spesifik göz bulguları infiltratif oftalmopatidir. Bunun başlıca bulguları kapak retraksiyonu ile birlikte periorbital ödem, egzoftalmi, konjonktiva irritasyonu, ödemi ve oftalmoplejidir. Bunların hepsinin bir arada bulunması gerekmez, bulguların ve belirtilerinin derecesi de hastadan hastaya çok değişir (44,53).

Oftalmopatinin en erken belirtileri göz kuruluğu, gözlerde kum atılmış hissi, gözlerde rahatsızlıktır. Hastaların üçte birinde egzoftalmi (proptozis) vardır. Genellikle iki taraflı seyrek olarak tek taraflıdır. Nedeni retroorbital dokuda mukopolisakkarid, yağ, su, lenfosit ve plasmositlerin birikmesidir. Proptozis derecesi Hertel egzoftalmometresi kullanılarak ölçülür. Şiddetli vakalarda, özellikle uyku sırasında göz kapaklarının kapanmasında yetersizlik varsa

proptozis korneanın açık kalmasına ve hasar görmesine neden olabilir. Oftalmopleji göz kaslarının tutulması sonucu ortaya çıkar. Tutulan kasa görebilirli bir yöne bakış mümkün olmaz, konverjans bozulur. Diplopi ortaya çıkabilir. En önemli manifestasyon orbitanın apeksinde optik sinirin basıya uğramasıdır. Bu durum papil ödemine, periferik alan defektine ve eğer tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına neden olur (44,46,53).

Graves hastalığı olan çoğu hastada oftalmopatinin klinik bulguları azdır. Ayrıca Graves oftalmopatisi hastaların %75'inde tirotoksikoz tanısı öncesindeki veya sonrasındaki yıl içinde gelişir (44).

Pretibial miksödem: Graves hastalığı olan hastaların %5'inde, hemen daima orta derecede ya da şiddetli oftalmopati varlığında oluşur. En sık olarak tibianın anterior ve lateralinde olmakla birlikte, cilt değişiklikleri diğer bölgelerde de özellikle travma sonrası olmak üzere oluşabilir. Tipik lezyon inflamasyon olmayan, pembe veya mor renkli ve portakal kabuğu görünümüne sahip endüre bir plakdır. Nadiren tibianın üst kısmına ve ayaklar doğru ilerleyerek elefantiyazisi taklit edebilir (46).

Tiroid akropatisi: Graves hastalığında %1'den daha az hastada görülen çomaklaşmaya verilen isimdir. Troid dermopatisi ile kuvvetle ilişkilidir. Graves'li hastada çomaklaşma ile birlikte oftalmopati ve dermopati yoksa diğer sebepler de araştırılmalıdır (46).

2.4.4 Laboratuvar

Graves hastalığında TSH düzeyi baskılanmış ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Hastaların %2-5'inde sadece serbest T3 artmıştır (T3 tirotoksikozu). Bu durum iyot alımının sınırlı olduğu bölgelerde görülür. Bunun tersi bir durum da serbest ve total T4 düzeylerinin artmış, T3 düzeylerinin normal olduğu T4 toksikozu ise, iyot fazlalığının neden olduğu hipertiroidizmde görülür. Basedow Graves hastalığını diğer hipertiroidilerden ayırmada TSH reseptör antikorlarının gösterilmesi faydalıdır. Tiroid peroksidaz antikorlarının pozitifliği de tanıda yardımcıdır (46,54).

Tiroid ultrasonografi(USG)'de ise genelde tiroid boyutları artmış, eko dağılımı homojen ya da hafif veya orta derecede değişiklik göstermektedir. Doppler USG'de tiroid kanlanması artmıştır.

Klasik olan nodül olmaması, diffüz guatr varlığıdır. Ancak milimetrik boyutta nodüllerin varlığı nadir değildir. Bununla beraber büyük nodül ya da nodüllerin olması Graves hastalığını reddettirmemektedir (47).

İyot uptake ayırıcı tanıda önemlidir. I-131 uptake 10mC oral olarak verilir. 2. saat ve 24. saatte tiroid loju aktivitesi bir gamma sayıcı ile sayılır. Yüzde kaçının tiroid glandında tutulduğu hesaplanır. Graves hastalığında uptake yüksektir. Uptake çoğu kez sintigrafi esnasında ilave veri olarak hesaplanmaktadır. Graves hastalığının sintigrafik görünümünde diffüz bir tutulma, homojenite ya da hafif heterojenite görülebilir. Nodül varlığı durumunda hiperaktif nodül ise Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr arasında tanının

gözden geçirilmesi gerekmektedir. Hipoaktif nodül varlığında ise nodüller diferansiye karsinomlar açısından tetkik edilmesi gerekmektedir (47).

2.4.5 Prognoz

Uygun tedaviler öncesi mortalite %10-30 civarındaydı. Hafif Graves hastalığı olan hastalar spontan relaps ve remisyon gösterirler. Hiç tedavi görmemiş hastalarda bile spontan remisyon oranı %20-30 dolayındadır. Sadece antitiroid ilaçlarla 1 yıllık tedaviden sonra, hastaların remisyonunda kalma oranı %50 civarındadır. Önceden hastalığın seyri için tahmin yapmak güçtür. Ancak tiroidi büyük olan, kanında yüksek titrelerde antikor bulunan kimselerde remisyon olasılığının daha düşük olduğu söylenebilir (44,46).

2.4.6 Tedavi

Hipertiroidinin tedavisinde üç seçenek vardır: Tıbbi tedavi, cerrahi tedavi, radyoaktif iyodla tedavi. Vakanın durumuna göre bu yöntemlerden biri seçilebilir, bir tedavi yönteminin ardından başka bir tedavi yöntemini uygulamak gerekebilir (44,46,47).

2.5 Hashimato Tiroiditi

2.5.1 Tanım ve sınıflama

Hashimato tiroiditi iyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin dünyadaki en sık sebebidir. Patofizyolojisi, tiroid hücrelerinin apoptotik

destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterizedir. Foliküler destrüksiyon neticesinde açığa çıkan tiroid peroksidaz ve TG proteinlerine karşı gelişen otoantikolar sitotoksiktir. Yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içerisinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesi klinik ve biyokimyasal tabloyu oluşturur. Nadir olarak hipertiroidi gelişebilir (55).

Hashimato tiroiditi 1912'de Hakuru Hashimato tarafından "Struma Lymphamotosa" olarak adlandırılmıştır. Hashimato'nun dört hastada tanımlandığı; tiroid dokusunun plazma hücreleri lenfositlerce infiltrasyonu, lenfoid folikül formasyonu, parankimde fibrozis, atrofi ve diffüz guatr ile giden bu klinik durum Hashimato tiroiditi olarak adlandırılmaktadır. (56).

Hashimato tiroiditi klinik evresine göre dört gruba ayrılmaktadır. Erken evrede hastaların büyük bir bölümü ötiroiddir, guatr bulunmaz yahut küçüktür. Hastalığın ilerlemesini takiben sert, diffüz, küçük yahut orta büyüklükte bir guatra birlikte otoimmün tiroidit kliniği oluşmaya başlar. Büyük ve sert bir guatr ilerlemiş hastalık bulgusudur. Sitotoksik otoimmün reaksiyonun belirgin olduğu atipik tiroiditle birlikte hipotiroidi gelişir ve bu iki durumun birlikteliği Hashimato tiroiditinin son evresini oluşturmaktadır (57).

2.5.2 Prevalans

Hashimato tiroiditi en sık görülen tiroidit türüdür. Prevalans %2 civarında olup, kadınlarda erkeklere göre 8-10 kat daha siktir. Tüm yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte en sık 30-50 yaş arasında görülür. Hashimato tiroidit hastasının

birinci derece akrabasında Hashimato tiroiditinin görülme sıklığı %18-33 arasındadır ve bunlarda tiroid antikor pozitifliği genel topluma göre yüksek olup %56 olarak bildirilmiştir (58).

2.5.3 Etiyopatogenez

Otoimmün hastalıkların hepsinde olduğu gibi Hashimato tiroiditinin oluşmasında genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Fakat genetik faktörler bu kompleks hastalığın ortaya çıkmasında çevresel faktörlere göre daha etkilidirler (58).

Hashimato tiroiditinde supressor T hücrelerindeki genetik defekt neticesinde hücrel immünitinin bozulması söz konusudur. Bu defekt neticesinde supressor T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri, B lenfositleri ile ilişkiye girer ve interferon-gama'yı da içeren çok sayıda sitokin salgırlar. Bu sitokinler tirositleri uyararak MHC-2 yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorları meydana getirir (58,59).

Etiyolojide rol alması olası olan çevresel faktörler arasında diyetel iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (55).

Hashimato tiroiditi etiyopatogenezinde rol alan bir diğer moleküler mekanizma da apopitozistir. Apopitozis (programlanmış hücre ölümü), masif tirosit yıkımında major rol oynar. Hashimato tiroiditinde tirositlerde apopitozise neden olan Fas ve Fas-L ligandının aşırı üretimi vardır (60). MHC molekülleri

Hashimato tiroiditi ve otoimmün tiroid hastalıklarında önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda Hashimato tiroiditi ve Graves hastalarında tiroid epitelial hücrelerinde HLA class-II molekül ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (59).

2.5.4 Patoloji

Hashimato tiroiditi patolojik olarak, tiroid bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, foliküler yıkım, fibrozis ve kolloid eksikliği ile karakterizedir. Lenfositik infiltrasyon derecesi ile serumdaki antikorlar arasında korelasyon vardır. Özellikle yetişkin Hashimato tiroiditli hastaların tiroid bezinde Hurtle yahut Askanazy hücreleri olarak bilinen karakteristik eozinofilik epitelial hücreler bulunur (61).

2.5.5 Klinik

Klinik tablo, asemptomatik vakalardan miksödem komasına kadar geniş bir spektruma sahip olabilir. Hastalığın başlangıcı genel olarak sessiz olup belirti ve bulgular hastalığın bulunduğu evreye göre farklılık gösterir. Hastalar kliniğe guatr, hafif hipotiroidi veya nadiren hipertiroidi bulguları ile başvurabilirler. Hastaların büyük bir bölümü asemptomatiktir. En fazla görülen klinik tablo asemptomatik guatra olan orta yaşta kadınlarıdır. Çoğunlukla 30-50 yaşlar arasında tanı konmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak %95'i kadındır (42,52).

Tiroid bezi diffüz olarak büyür, kıvamı sert ve yüzeyi düzensizdir. Hastaların %13'ünde, özellikle yaşlılarda yaygın fibrozis büyük ve sert bir guatra

yol açar ve malign hastalık ile karıştırılabilir. Trakea, özofagus ve larengeal sinire bası enderdir.

Tiroid lojunda ağrı yahut hassasiyet yoktur. Genel olarak tiroid büyümesi sessiz bir şekilde gerçekleşir ve çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte semptomatik hastalarda boyunda bir huzursuzluk hissi olabilir. Hastaların %20'sinde letarji, yorgunluk, konstipasyon, kilo alımı, soğuğa tahammülsüzlük, kuru ve kaba bir deri, hipermenore, saç dökülmesi, psikiyatrik bozukluklar gibi hipotiroidizmin klinik ve laboratuvar bulguları saptanabilir. Olguların %2-41'ünde hipertiroidi ile kendini gösterir ve buna Hashitoksikozis adı verilmektedir. Bunun sebebi, hastalığın başlangıç evresinde tiroid dokusunun destrüksiyonu ile salınan tiroid hormonlarıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde artan doku tahribatı nedeniyle ötiroid ve daha sonra da hipotiroidi safhasına giriş olabilir (42,52).

Hashimoto hastalığının hipogonadizm, Addison hastalığı, diabetes mellitus, pernisiyoz anemi, hipoparatiroidizm gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği oldukça fazladır. Bu kombinasyon poliglandular yetmezlik sendromu olarak adlandırılır (42,52).

2.5.6 Laboratuvar bulguları

Hashimoto tiroiditi düşünülen hastalarda ilk olarak yapılması gereken laboratuvar tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleridir. Hashimoto tiroiditli hastaların %50-75'i tanı anında ötiroiddir. %22-50'sinde subklinik hipotiroidi, %5 dolayında da aşikar hipotiroidi görülebilir. Oldukça az sayıda hastada ise hipertiroidizm saptanabilir. Başlangıç evresinde T3, T4 değerleri

normal olarak tespit edilirken TSH baskılanmış olabilir. Bunun nedeni, destruksiyona uğrayan tiroid dokusundan kan dolaşımına geçen tiroid hormonlarıdır. Bu dönemde radyoaktif iyot uptake artmıştır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde azalan hormon yapımını kompanse etmek için TSH yükselir. Radyoaktif iyot uptake ve serum T4 düşer. Normal serum T3 ve T4 seviyesi ile beraber TSH'ın artmış olması subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır. Bunu takip eden evrelerde serum T3 ve T4 düşük, yüksek olduğu aşikar hipotiroidi gelişebilir (42,52).

Hashimato tiroiditli hastalarda Anti-TPO antikoru %80-99, anti-TG antikoru ise %35-60 olguda pozitif olarak bildirilmektedir. Anti-TG pozitif hastaların hemen hemen tamamında anti-TPO pozitif, bununla birlikte anti-TPO pozitif vakaların yalnızca %65'inde anti-TG pozitif bulunmuştur (49). Antimikrozomal antikolar organa has olup komplemanı fikse ederler. Yüksek titrede elde edilen değerler otoimmün tiroid hastalıkları için oldukça spesifiktir (42,52).

2.5.7 Hastalığın doğal seyri

Hashimato tiroiditli olgularda subklinik hipotiroidizm aşikar hipotiroidizme dönüşebilir. Progresyon oldukça yavaştır. Yılda %4,3 kadın olgunun aşikar hipotiroidizme geçtiği düşünülmektedir. Başlangıçta TSH ve antikor yüksekliği ne kadar fazla ise hipotiroidizme girme riski de o kadar fazladır. Sigara içen Hashimato tiroiditli olgularda hipotiroidi gelişme riski içmeyenlere göre daha yüksektir (62).

2.5.8 Tedavi

Hashimoto tiroiditinin tedavisi hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmektedir. Ötiroid ve küçük olan guatrların tedavisiz olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir. Büyük guatrlı ötiroid hastalarda TSH baskılama dozunda tiroid HRT uygulanır. Tiroksin tedavisi ile guatrın küçüldüğünü, hatta bazı hastalarda tamamen ortadan kaybolduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (42,52).

Subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici veya kalıcı olup olmadığına karar verilmelidir. Tedaviye karar verirken, hastanın yaş ve komorbiditeleri dikkate alınmalıdır. TSH 4-10 μ IU/ml olan hastalarda; guatr varlığı, gebelik, ovulatuvar disfonksiyon, infertilite, TSH değerinin giderek artması, TSH değerinin iki kez 8 μ IU/ml ölçülmüş olması, bipolar duygu durum bozukluğu olması durumunda tedavi verilmelidir. Risk taşımayan gebelerde TSH hedefi 0,5-2,5 μ IU/ml; kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde olan kişilerde, ileri osteoporozu olan hastalarda, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda TSH hedefi 1-4 μ IU/ml; gebelerde TSH hedefi ilk trimester için 0,1-2,5 μ IU/ml, ikinci trimester 0,2-3 μ IU/ml ve üçüncü trimester için 0,3-3 μ IU/ml olmalıdır (63).

TSH düzeyi 10 μ IU/ml 'den büyük olan subklinik hipotiroidili hastalara L-tiroksin tedavisinin başlanması genel olarak önerilmektedir. Altta yatan otoimmün bozukluğun tedavisi henüz mümkün olmamakla birlikte tedavideki amaç ötiroidiyi sağlamaktır. L-tiroksin replasmanına hayat boyu devam edilmelidir (63).

2.5.9 Prognoz ve komplikasyonlar

Hashimato hastalığı çok iyi bir prognoza sahip olmasına karşın guatr nedeniyle oluşabilecek olan mekanik sorunlar, Hashimato ensefalopatisi ve tiroid lenfoması gibi ender komplikasyonlar açısından uzun dönemli takibi gerekmektedir. Ötroid hastalar zaman içerisinde tiroid dokusundaki destrüksiyona bağlı hipotiroidiye girebileceği gibi yıllarca ötroid olarak da kalabilirler (42,52).

Subklinik hipotiroidi tablosunda olan hastalarda zaman içerisinde aşikar hipotiroidi ortaya çıkabilir. Fakat bu progresyon oldukça yavaş gelişmektedir. 20 yıl boyunca izlenen bir kohort çalışmasında subklinik hipotiroidik Hashimato tiroiditli kadınların %55'inde aşikar hipotiroidizm gelişmiştir. Yıllık ortalama progresyon hızı %4,3 olarak saptanmıştır. Subklinik hipotiroidizmin aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı erkeklerde kadınlara kıyasla 5 kat daha fazladır. Bayanlarda bu risk 45 yaşından sonra artış göstermektedir. Başlangıçtaki TSH düzeyi ve tiroid otoantikör titresinin yüksek olması aşikar hipotiroidiye doğru progresyonu artırmaktadır (64).

2.6 Romatoid Artrit

RA eklem şişliği, eklem hassasiyeti, ilerleyici sinovyal eklem harabiyeti, kemik erozyonu ve sistemik bir takım tutulumlarla karakterize, ciddi sakatlığa ve erken ölümlere yol açan kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (65,66,67).

2.6.1 Epidemiyoloji

RA erişkin popülasyonda %0,5-0,8 arasında prevalansa sahip en sık inflamatuvar romatolojik hastalıklardandır. İnsidansı yaşla birlikte artar. Erişkin erkeklerdeki insidansı 25-30/100000, kadınlarda 50-60/100000 dir (68).

Türkiye’de İzmir, Antalya ve Karadeniz bölgesinde de RA prevalansını araştıran çalışmalar yapılmıştır. İzmir’de yapılan çalışmada RA prevalansı kadınlar için %0,77, erkekler için %0,15 olarak bulunmuştur. Antalya’da yapılan çalışmada kaba prevalans hesaplanmış ve %0,35 olarak bildirilmiştir (69).

2.6.2 Etyoloji ve risk faktörleri

RA, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, genetik olarak yatkın olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülen kompleks bir hastalıktır. Bu etkileşim RA’nın klinik semptomlarının oluşmasını sağlayan immünolojik olayları tetikler (70,71).

Genetik faktörler: Genetik araştırmaların çoğu HLA bölgesindeki genler üzerinde yapılmıştır (72).

MHC 6. kromozomun kısa kolunda (6p21,3) yer alır ve 4,5 megabaz büyüklüğündedir. HLA genleri MHC içinde 3 bölgede organize olmuştur. Bunlar; sınıf 1, 2, 3’dür. Sınıf 1 bölgesi kromozomun sonuna yakındır (telomerik) ve sınıf 1 genleri olan HLA-A, HLA-B, HLA-C’ yi kapsar. Sınıf 2 genleri kromozomun merkezine yakındır ve HLA-DR, -DP ve -DQ lokuslarını içerir. Sınıf 3 bölgesi sınıf 1 ve sınıf 2 arasında bulunur ve immün- inflamatuvar yolaklarda önemli olan ürünleri kodlayan genleri içerir (72).

Yapılan alışmalar HLA ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın gelişiminden çok hastalığın şiddeti ve kronikliğe gidiş eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (73).

Enfeksiyöz ajanlar: Genetik olarak yatkın olan kişilerde RA gelişiminde viral bir tetikleyicinin olduğu yıllar önce düşünülmüştü. Her ne kadar RA patogenezinde tetikleyici bir enfeksiyöz ajanın rol oynayabileceği düşünülse de bunu destekleyecek kesin kanıtlar ortaya konulamamıştır (72)

Cinsiyet, yaş ve hormonlar: İleri yaş, aile öyküsü ve kadın cinsiyet RA oluşum riskinin arttırır. Cinsiyet farkının nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen hormonların bağışıklık sistemi üzerine etkisinin rol oynayabileceği düşünülmektedir (74). Progesteron ve androjenler ise bağışıklığı baskılayıcı etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda immün baskılayıcı etkili androjenlerin azalmış seviyelerinin RA patogenezindeki rolünü gösterebilir (74,75).

RA gebelik boyunca remisyona girer. Gebelik periyodunun kendisi RA insidansında %70 civarında azalmaya neden olur (74).

Diğer nedenler: Obezite, sigara kullanımı, kan transfüzyonunun RA oluşum riskine katkı sağlayabileceği geniş populasyon çalışmaları ile birçok kez gösterilmiştir (76). Diğer potansiyel çevresel risk faktörleri; alkol kullanımı, kahve tüketimi, vitamin D düzeyi, OKS kullanımı ve düşük sosyoekonomik düzeyidir. Fakat bunlarla ilgili güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (77).

2.6.3 Patogenez

Romatoid artritinin etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, immünogenetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bilinmeyen bir antijen (self antijen ve/veya ekzojen antijen) ile sinovyal T hücrelerinin aktivasyonunun romatoid süreci başlattığı düşüncesi hakimdir (4,65,78,79).

Self antijen, antijen sunan hücreler (makrofaj, nötrofil, dentritik hücreler ve bazen B hücreler) aracılığıyla major histokompatibilite kompleks-II (MHC-II) sunulur. MHC-II ile kompleks yapan antijenler lenfositler üzerindeki reseptörlerce tanınır (80) ve böylece çeşitli hücre aktivasyonları ile RA patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen sitokinlerin salınımı ortaya çıkar (65,78). Self antijenin ne olduğu tam olarak bilinmese de bunların eklem kıkırdağı ile ilgili spesifik bir protein (tip II kollojen, proteoglikan, agrekan, kıkırdak antijen glikoprotein-39 vs) veya sistemik antijen (sitrullin proteini, ısı şok proteini, Ig G) olabileceği düşünülmektedir (81). T hücreleri (CD4 T helper 1) hastalığın başlatılmasında ve kronik inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde primer sorumlu hücrelerdir (4,78).

Sinovyal döşeyici epitelyum hücrelerinden, Tip A hücreler; makrofaj benzeri hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alırlar. Sinovyal hücre hiperplazisi başlıca Tip A sinovyositlerin uyarılmasıyla olmaktadır (78). Tip B hücreler; fibroblast benzeri hücrelerdir ve mezenkimal kökenlidirler. Kıkırdak ve kemik yıkımında primer rol oynarlar (71).

RA'da pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge proinflamatuvar sitokinler lehine bozulmuştur. Bu dengesizlik otoimmüniteyi ve

kronik inflamasyon gelişimini indükler ve bunun sonucunda eklem hasarına neden olur (4,65).

RA patogenezinde T hücreleri kadar B hücreler de rol oynar. Çeşitli uyarılar sonucu B lenfositler otoantikor (Romatoid faktör [RF]) üretmek üzere aktive olurlar. RF'ler periferik kan ve sinovyal B hücreleri tarafından yapılırlar. RF IgG'nin Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikorlardır ve çoğunlukla IgM yapısında olmakla birlikte IgA, IgG, IgE cinsinden de olabilirler. RA patogenezindeki diğer önemli otoantikor sitrülün proteinine karşı oluşan antikordur (77). Sıklıkla siklik sitrülünize peptid antikoru (anti-CCP) olarak ifade edilir (82).

2.6.4 Klinik bulgular

RA kronik inflamatuvar poliartrit ile karakterize bir hastalıktır (72). RA tipik olarak eklemlerde ağrı, hassasiyet, şişlik ve ısı artışı ile karakterizedir, kızarıklık genellikle eşlik etmez (83,84). Eklem tutulumu tipik olarak simetrik poliartikülerdir ve daha çok küçük eklem tutulumu ön plandadır. Bu yüzden izole tek büyük eklem tutulumu ve diğer inflamasyon bulgularına kızarıklığın eşlik etmesi halinde septik artrit ya da kristal artropatileri dışlamak gerekir (83,85).

En çok tutulan eklemler; el bileği, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemlerdir.

Ayak metatarsofalangeal (MTF) eklemleri de yaygın olarak tutulur (83,85). Distal interfalangeal eklem ile sakroiliak eklem tutulumu ve servikal bölge harici spinal tutulum beklenmez (72,83).

RA'nın önemli klinik bulgusu sabah tutukluğudur. Sabah tutukluğu, uyku sırasında inflame dokulardaki ödem nedeniyle oluşur, sabah harekete başladıktan yaklaşık 1 saat sonra ödemin çözülmesiyle kaybolur (65). Bu inflamatuvar etyolojiyi düşündürür (84).

Eklem dışı tutulum; RA'da eklem dışı tutulumlar hastaların %40'nda hastalığın başlangıcında ya da hastalık seyri esnasında görülebilir. RF pozitif hastalarda daha çok görülmektedir. Eklem dışı bulgulardan akciğer tutulumu, kardiyovasküler tutulum ve malignensinin erken dönemde gelişmesine sekonder morbidite ve mortalite artmıştır. Bu nedenle eklem dışı tutulum RA hastasında hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verir. Bu hastalara agresif tedavi verilmeli ve hastalar yakından takip edilmelidir (86).

Cilt tutulumu: Romatoid nodüller başta olmak üzere, Raynaud fenomeni ve kutanöz vaskülitler (86,87).

Diğer kas-iskelet sistemi bulguları: Kas atrofisi, periartiküler osteoporoz, yaygın osteoporoz ve osteoporotik kırıklar (78,83,88).

Göz tutulumu: Sekonder Sjögren sendromu ve sklerit başta olmak üzere keratokonjonktivit sikka, episklerit, periferik korneal ülserler (87,89).

Kardiyak tutulum: En yaygın perikardit olmak üzere miyokardit, kapak hastalığı, aritmiler ve iskemik kalp hastalıkları (72,86,87).

Solunum sistemi tutulumu: Küçük hava yolu hastalığı, romatoid nodüller, plevral efüzyon, interstisyel fibrozis ve pulmoner vaskülitik tutulum (78,87).

Sinir sistemi tutulumu: Diffüz sensorimotor nöropati, mononöritis multipleks, meningoensefalopati, nöbetler ve nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir.

Gastrointestinal, hepatik ve böbreklere ait komplikasyonlardaha çok kullanılan ilaçlara bağlıdır. Nefrotik sendromlu hastalar arasında amiloidoz en yaygın bulgudur (86,87).

2.6.5 Laboratuar bulguları

RA tanısını koyduran tek bir laboratuar testi yoktur. Fakat bazı testler ön tanımızı destekleyecek ve hastalık seyrini izlemeye yardımcı olacak bilgiler sağlayabilir (83). RA üzerine oluşturulmuş Amerikan Romatoloji Derneği Subkomitesi (ACRSRA) laboratuar değerlendirmesinde tam kan sayımı, RF, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP, tam idrar tetkiki bakılmasını önermiştir (83,90). Medikal tedavi seçeneklerini etkilemesi bakımından karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine de bakılması önerilmiştir (83).

Oto-antikorlar: RF, hastalığın klasik özelliğidir ve IgG'nin Fc kısmına karşı oluşur. Sensivitesi %60-80 olmasına rağmen hastalığa spesifitesi düşüktür. SLE, Sjögren sendromu gibi diğer OH'larda da yükselebilir (66).

Anti-CCP; hastalığın aktivitesi ile iyi korelasyon gösterir. RF'den daha spesifiktir (%90) ve RF ile birlikte değerlendirildiğinde senvitesi artar (20). Erken kemik mineral yoğunluğu kaybının en önemli göstergesidir (66).

Antinötrofil sitoplazmik antikorlar uzun süren aktif hastalıkta, böbrek tutulumlu hastalarda ve Felty sendromlu hastalarda pozitifdir.

Antinükleer antikör da pozitif olabilir (78).

2.6.6 Radyolojik değerlendirme

Hastalığın tanısına yardımcı olmak ve progresyonunu takip etmek için radyolojik değerlendirmeler yapılır. Kullanılabilecek yöntemler; konvansiyonel radyografi, MRG, USG, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve nadiren artrografi'dir (78).

2.6.7 Ayırıcı tanı

RA ayırıcı tanıları arasında birçok hastalık vardır (83,84,85);

- Bağ dokusu hastalıkları (SLE, sistemik skleroz, sjögren sendromu)
- Psöriatik artrit
- Polimiyaljia romatika
- Sarkoidoz
- Spondiloartropati
- Enfektif artritler (septik artrit ve parvovirus gibi akut viral artritler)
- Kristal artopatiler
- Fibromiyalji

2.6.8 Tanı

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre konulur. American College of Rheumatology (ACR) 1987'de RA için bazı sınıflandırma kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler erken dönemde RA tanısını koymada yetersiz kaldığı için ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 yılında sınıflandırma kriterlerini yayınlamışlardır (67).

Değerlendirmeye alınacak hastalar;

En az bir eklemden klinik olarak sinovitin tespit edilmiş olması

Sinoviti açıklayacak herhangi bir hastalığının olmaması

RA sınıflandırma kriterleri

Puan

Eklemlerin tutulumu

Bir büyük eklem tutulumu

0

2-10 büyük eklem tutulumu

1

1-3 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu var/yok)

2

4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu var/yok)

3

>10 eklem tutulumu(en az bir tanesi küçük eklem)

5

Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)

Negatif RF ve negatif anti-CCP

0

Düşük titrede RF veya anti-CCP pozitifliği

2

Yüksek titrede RF veya anti-CCP pozitifliği

3

Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekir)

Normal CRP ve normal ESH

0

Anormal CRP veya anormal ESH

1

Semptomların süresi

<6 hafta

0

≥6 hafta

1

RA tanısı için toplam skorun ≥6/10 olması gerekmektedir (67,84). .

2.6.9 Hastalık seyri ve prognoz

RA ömür boyu süren, aktivasyon ve remisyonların görüldüğü kronik bir hastalıktır (83). Tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa zamanda tedavi planının yapılması önemlidir. RA'da tedavinin asıl amacı hastalık aktivitesini baskılamak ve remisyonu sağlamaktır (68). Özellikle yeni biyolojik ajanların metotreksat ile kombinasyonu sonucu %30-40 hastada remisyon sağlanır. Fakat önemli bir hasta grubunda tedaviye rağmen hastalık ilerler (83).

RA hastaları genel popülasyona göre 3-12 yıl daha az yaşamaktadırlar. Özellikle yüksek hastalık aktiviteli, kronik inflamasyona sahip hastalarda artmış vasküler hasara bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riski ve buna bağlı mortalite oranı artabilir (77,84).

2.6.10 Tedavi

RA'da tedavinin amacı, eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, deformite gelişimini ve radyolojik hasarı önlemek, hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve eklem dışı tutulumları ve komorbid hastalıkları kontrol altına almaktır (81,85). Yani hastalık aktivitesini düşürmek ve ilerlemeyi durdurmaktır.

Tedavide semptomları azaltmak için basit analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve siklooksijenaz-2 inhibitörleri, opioidler ve kortikosteroidler kullanılır (85). Hem semptomları azaltmak hem de radyolojik ve klinik ilerlemeyi durdurmak için, RA hastasına tanısını takiben erken dönemde hastalık modifiye edici ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir (81).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 18 -65 yaş aralığında olmak
- 2) Meme kanseri tanısı almış olmak

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) Çalışmayı kabul etmeme, bilgilendirilmiş gönüllü onamı imzalamama
- 2) 18 yaş altında olma
- 3) OH veya ek malignite varlığı

Çalışmaya 01.03.2017 ile 31.03.2017 tarihi arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniğinde takip edilen 18 yaş üzeri meme kanseri tanısıyla takip edilen 100 ardışık kadın hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan 18 yaş üzeri 100 kadın çalışan seçildi.

Hasta ve kontrol gruplarına bire bir görüşme ile bilgilendirme yapılmış ve onam alınmıştır. Onam alındıktan sonra anket görüşmesi yapılmıştır.

Çalışmamızda genel bilgi olarak hasta ismi, soyismi, yaşı, mesleği, boy ve kilo bilgileri, eğitim seviyesi bilgileri alınmıştır.

Hastaların hastalığı ile bilgiler kendisinden ve Onkoloji kliniğinde takip olduğu dosyasından alınmıştır. Hastaların tanı yaşı, sigara içme durumu eğer içiyorsa içme süresi (paket/yıl cinsinden), patolojik tanısı, patolojik spesimenden çalışılmış olan hormon reseptör durumu, tanı anındaki hastalığın evresi ve 1. derece ve diğer akrabalarındaki OH durumu ile ilgili bilgiler hastanın dosyasından ve kendisinden edinildi.

Hastaların ve kontrol grubunu beden kitle indeksi (BKİ) vücut ağırlığının (kg olarak), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Sigara içenlerin içme süresi, günde içtiği paket sayısı ve içmiş olduğu yıl sayısı çarpılarak paket/yıl cinsinden hesaplanarak karşılaştırıldı.

Meme kanseri patolojik bulguları hastanın dosyasından ve hastanemiz patoloji raporundan edinildi. Patolojik tanılar başlıca invaziv duktal karsinom, invaziv lobuler karsinom, mikst tümör, duktal karsinoma in situ, lobuler karsinoma in situ olmak üzere tübüler karsinom, meduller karsinom, müsinöz karsinom olarak ayrıldı.

Tanı için alınmış olan patoloji örneğinde çalışılmış olan hormon reseptör durumu ER, PR, HER2/neu durumu göz önüne alındı. Yaptığımız inceleme sonucunda hormon reseptör durumu ER+, PR+, ER+ PR+, ER+ PR+ Her2/neu +, ER- PR- Her2/neu-, ER+ Her2/neu+, PR+ Her2/neu+ olmak üzere sınıflandırıldı.

Hastalığın evrelendirilmesinde TNM evreleme sistemi kullanıldı. TNM evreleme sistemine göre evre 0, 1,2A, 2B erken evre olarak sınıflandırıldı. Evre 3A, 3B, 3C lokal ileri evre olarak sınıflandırıldı. Evre 4 metastatik evre olarak sınıflandırıldı.

OH olarak tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, RA, SLE, otoimmün hepatit, myastenia gravis, primer bilier siroz (PBS), otoimmün hemolitik anemi, bağ dokusu hastalıkları, Sjögren sendromu, skleroderma sorgulandı.

Hastaların ve kontrol grubunun birinci derece ve diğer yakınlarındaki OH sıklığı sorgulanırken anket esnasında yakınlarında olan hastalığın tanısından emin olması ve en az bir yakınında hastalık olması halinde pozitif kabul edildi. Akrabalar, 1.derece ve diğer akraba olmak üzere ayrıldı.

Sürekli değişkenler için, bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Student's t testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için, 5'den küçük gözlem sayısı %25'den az görüldüğünde Ki-Kare testi, %25'den fazla görüldüğünde Exact ve Likelihood Ratio testleri uygulanmıştır. Aralarında ilişki çıkan değerler için iki oran karşılaştırması yapılmıştır, tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, romatoid artrit hastalıklarının 1. derecede akraba ve diğer akrabaların herhangi birinde rastlanma durumlarına göre, hasta grubunda kontrole göre kaç kat daha fazla olduğunu tespit edebilmek için lojistik regresyon analizi kullanılarak Odds oranları hesaplanıp güven aralıklarıyla birlikte verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi bütün yöntemler için 0,05 olarak alınmıştır.

Çalışmamız (Araştırma kod no: 2017-114) Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'nun 07.03.2017 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülmüş olup çalışmamızın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Meme Kanseri ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 01.03.2017 ile 31.03.2017 tarihi arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniğinde takip edilen 18 yaş üzeri meme kanseri tanısıyla takip edilen 100 ardışık kadın hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan 18 yaş üzeri 100 kadın çalışan seçildi.

Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir

Tablo 4. 1 Hasta ve Kontrol Grubunun demografik Özellikleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
YAŞ	54,46±9,81	36,10±7,83	<0,001
BKİ	29,14±6,05	24,74±3,95	<0,001
Üniversite mezunu (%)	15(15)	61(61)	<0,001
Lise mezunu (%)	24(24)	28(28)	<0,001
En fazla ortaokul mezunu(%)	61(61)	11(11)	<0,001
Sigara içiyor (%)	38(38)	38(38)	1,00
Sigara İçme Süresi	14,95±11,89	11,62±6,76	0,143

Aksi belirtilmedikçe tablodaki veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, BKİ, eğitim seviyesi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). 2 grup arasında sigara içme

durumu (p=1,00) ve sigara içme süresi (p=0,143) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur.

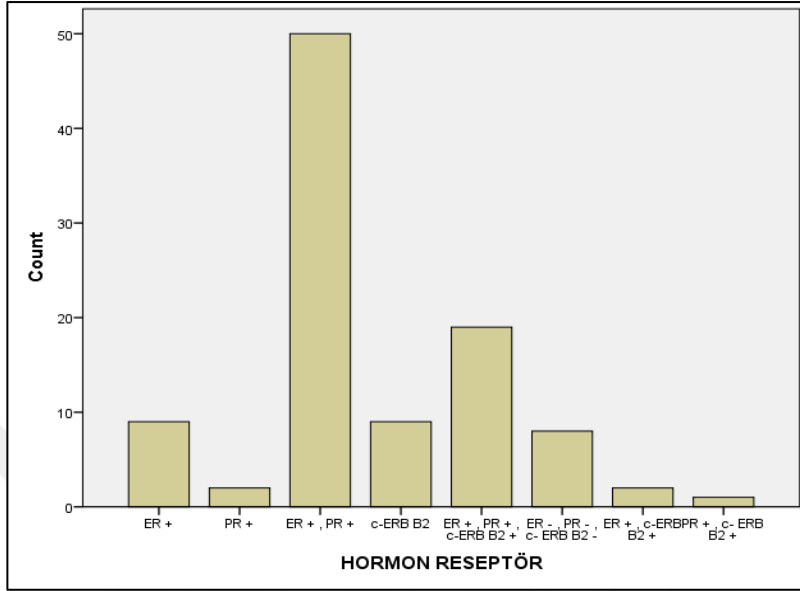
4.2 Meme Kanseri Hastalarının Klinik Özellikleri

Tablo 4. 2 Patolojik tanı ve tanı evresine göre dağılım

	Sayı(%)	
Patolojik tanı	İnvaziv duktal karsinom	86(86)
	İnvaziv lobuler karsinom	6(6)
	Mixt tümör	7(7)
	Meduller karsinom	1(1)
Tanı Evresi	Erken evre	47(47)
	Lokal İleri evre	44(44)
	Metastatik	9(9)

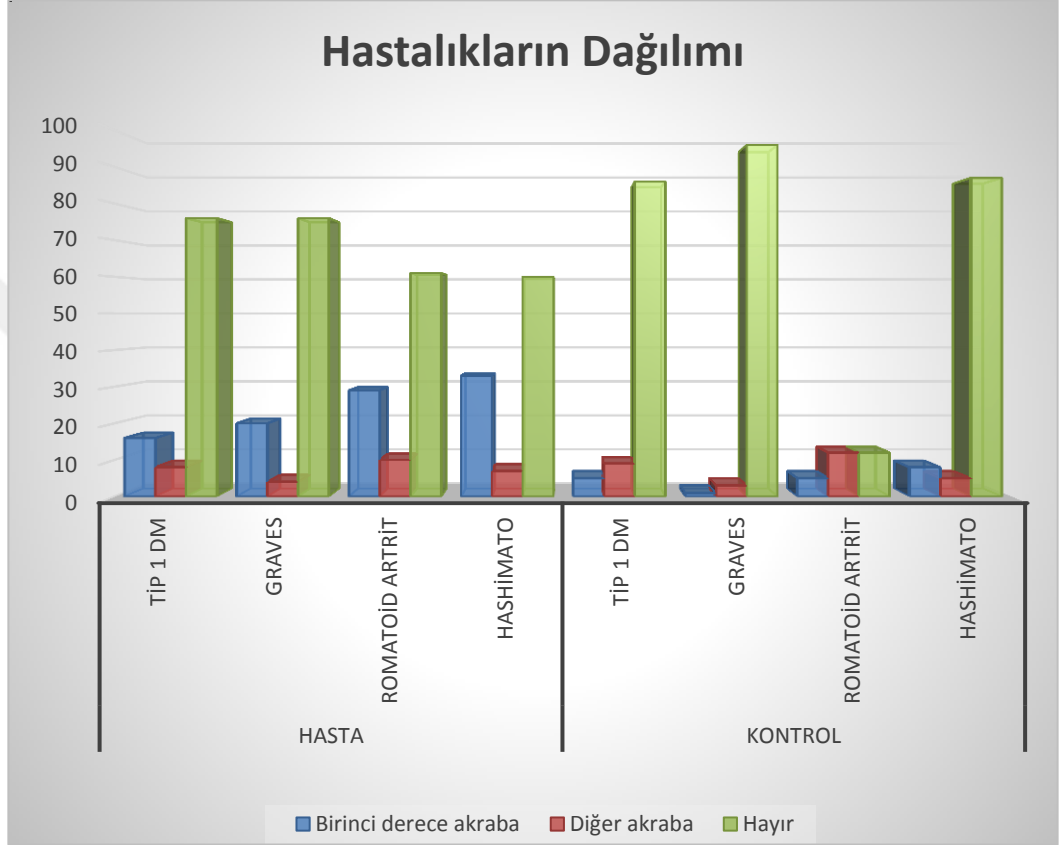
Tablo 4. 3 Hormon reseptör dağılımı

Hormon Reseptör	Sayı(%)
ER +	9(9)
PR +	2(2)
ER + , PR +	50(50)
c-ERB B2	9(9)
ER + , PR + , c-ERB B2 +	19(19)
ER - , PR - , c- ERB B2 -	8(8)
ER + , c-ERB B2 +	2(2)
PR + , c- ERB B2 +	1(1)



Grafik 4. 1 Hormon reseptör dağılımı

4.3 Hasta Grubu ile Kontrol grubu arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı Karşılaştırılması



Grafik 4.2 Hasta ve kontrol grubunun 1. derece ve diğer yakınlarındaki tüm OH dağılımı

Tablo 4. 4 Hasta ve kontrol grubunun yakınlarındaki tüm OH dağılımı

		Hasta (%)	Kontrol (%)	p1	ODDS (%95 Güven Aralığı)	p2
OH	Var	76 (76)	36 (36)	<0,001	5,54 (2,96-10,25)	<0,001
	Yok	24 (24)	64 (64)			
Tip 1 DM	Var	24(24)	14(14)	0,071	-	-
	Yok	76(76)	86(86)			
Graves Hastalığı	Var	24(24)	4(4)	<0,001	7,58 (2,52-22,78)	<0,001
	Yok	76(76)	96(96)			
Hashimato Tiroiditi	Var	40(40)	13(13)	<0,001	4,46 (2,20-9,05)	<0,001
	Yok	60(60)	87(87)			
Romatoid Artrit	Var	39(39)	17(17)	<0,001	3,12 (1,62-6,3)	<0,001
	Yok	61(61)	83(83)			

p1: Ki-Kare Test; p2: Lojistik regresyon

Tablo 4. 5 Hasta ve kontrol grubunun 1. derece yakınlarındaki tüm OH dağılımı

		Hasta (%)	Kontrol (%)	p1	ODDS (%95 Güven Aralığı)	p2
OH	Var	67 (67)	15 (15)	<0,001	11,51 (5,78-22,92)	<0,001
	Yok	33 (33)	85 (85)			
Tip 1 DM	Var	16(16)	5(5)	0,011	3,62 (1,27-10,30)	0,016
	Yok	84(84)	95(95)			
Graves Hastalığı	Var	20(20)	1(1)	<0,001	24,75 (3,25-188,42)	0,002
	Yok	80(80)	99(99)			
Hashimato Tiroiditi	Var	33(33)	8(8)	<0,001	5,66 (2,46-13,04)	<0,001
	Yok	67(67)	92(92)			
Romatoid Artrit	Var	29(29)	5(5)	<0,001	7,61 (2,86-21,05)	<0,001
	Yok	71(71)	95(95)			

p1: Ki-Kare Test; p2: Lojistik regresyon

Tablo 4. 6 Hasta ve kontrol grubunun diğer yakınlarındaki tüm OH dağılımı

		Hasta (%)	Kontrol (%)	p1	ODDS (%95 Güven Aralığı)	p2
OH	Var	25 (25)	33 (33)	0,741	-	-
	Yok	75 (75)	67 (67)			
Tip 1 DM	Var	8(8)	9(9)	0,800	-	-
	Yok	92(92)	91(91)			
Graves Hastalığı	Var	4(4)	3(3)	0,552	-	-
	Yok	96(96)	97(97)			
Hashimoto Tiroiditi	Var	7(7)	5(5)	0,700	-	-
	Yok	93(93)	95(95)			
Romatoid Artrit	Var	10(10)	12(12)	0,651	-	-
	Yok	90(90)	88(88)			

p1: Ki-Kare Test; p2: Lojistik regresyon

Hasta ve kontrol gruplarının 1. derece ve diğer yakınlarının tümü en az bir OH varlığı açısından incelendiğinde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Buna göre; hasta grubunun tüm yakınlarının %76'sında, kontrol grubunun tüm yakınlarının %36'sında en az bir OH tespit edilmiştir. Hasta grubunun akrabalarının tümünde kontrol grubunun akrabalarının tümüne kıyasla OH görülme oranı 5,54 kat daha fazladır. Bu risk artışı akrabalık derecesine göre subgrup olarak incelendiğinde riskin sadece 1. derece yakınlarında arttığını ve bu risk artışının 11,51 kat olduğu tespit edilmiştir. Daha uzak akrabalarda bu riskin artmadığı tespit edilmiştir.

Hasta grubunun birinci derece akrabalarının %16'sında, diğer akrabalarının %8'inde; kontrol grubunun birinci derece akrabalarının %5'inde,

diğer akrabalarının %9'unda tip 1 DM saptanmıştır. Buna göre; birinci derece akraba grubunda hasta ve kontrol oranları bakımından fark vardır ($p=0,011$). Hasta grubunun birinci derece akrabalarının %20'sinde, diğer akrabalarının %4'ünde; kontrol grubunun birinci derece akrabalarının %1'inde, diğer akrabalarının %3'ünde Graves hastalığı saptanmıştır. Hasta grubunun birinci derece akrabalarının %33'ünde, diğer akrabalarının %7'sinde; kontrol grubunun birinci derece akrabalarının %8'inde, diğer akrabalarının %5'inde Hashimoto tiroiditi saptanmıştır. Hasta grubunun birinci derece akrabalarının %29'unda, diğer akrabalarının %10'unda; kontrol grubunun birinci derece akrabalarının %5'inde, diğer akrabalarının %12'sinde RA saptanmıştır. Buna göre; Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, RA açısından hasta grubunun 1. derece akrabalarında kontrol grubunun 1. derece akrabalarına göre anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Hasta grubunun 1. derece akrabalarında kontrol grubunun 1. derece akrabalarına göre Tip 1 DM 3,62 kat, Graves hastalığı 24,75 kat, Hashimoto tiroiditi 5,66 kat, Romatoid artrit 7,61 kat daha fazla görülmektedir.

Çalışma grupları ile diğer yakınlarındaki en az bir OH, Tip1 DM, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve Romatoid Artrit varlığı açısından incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Hasta ve kontrol gruplarında, otoimmün hepatit, myastenia graves, otoimmün hemolitik anemisadece bir akrabada; SLE, PBS, bağ dokusu hastalığı, Sjögren hastalığı ve skleroderma ise hiçbir akrabada tanımlanmadı. Bu nedenle, yeterli sayıda veri olmadığı için bu hastalık gruplarında istatistiksel çalışma yapılmadı.

4.4 Patolojik tanı grupları arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki

Otoimmün Hastalık Sıklığı Karşılaştırılması

Tablo 4. 7 Patolojik tanı grupları arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı

		Patolojik Tanı Sayı (%)				P
		invaziv duktal karsinom	invaziv lobuler karsinom	mixt tümör	meduller karsinom	
Tip 1 DM	Birinci derece akraba	15(17,4)	1(16,7)	0(0,0)	0(0,0)	0,450
	Diğer akraba	8(9,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Graves hastalığı	Birinci derece akraba	18(20,9)	0(0,0)	1(14,3)	1(100,0)	0,283
	Diğer akraba	4(4,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Hashimato tiroiditi	Birinci derece akraba	26(30,2)	3(50,0)	4(57,1)	0(0,0)	0,471
	Diğer akraba	6(7,0)	1(16,7)	0(0,0)	0(0,0)	
RA	Birinci derece akraba	25(29,1)	3(50,0)	1(14,3)	0(0,0)	0,157
	Diğer akraba	7(8,1)	0(0,0)	2(28,6)	1(100,0)	

Patolojik tanı ile akrabalarda görülen Tip 1 DM, Graves hastalığı, Hashimato tiroiditi ve RA sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4.5 Hormon reseptör grupları arasında 1. Derece ve Diğer Akrabalardaki Otoimmün Hastalık Sıklığı Karşılaştırılması

Tablo 4. 8 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Tip 1 DM sıklığı

Hormon Reseptör	Tip 1 DM						p
	Birinci Derece Akraba		Diğer Akraba		Hayır		
	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	
ER+	1	6,3	0	0,0	8	10,5	
PR+	1	6,3	0	0,0	1	1,36	
ER+/PR +	7	43,8	4	50,0	39	51,3	
c-ERB B2	1	6,3	1	12,5	7	9,2	
ER+/PR+/ c-ERB B2 +	3	18,8	3	37,5	13	17,1	0,784
ER-/PR-/ c-ERB B2 -	3	18,8	0	0,0	5	6,6	
ER+/ c-ERB B2+	0	0,0	0	0,0	2	2,6	
PR+/ c- ERB B2+	0	0,0	0	0,0	1	1,3	

Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre akrabalarda Tip 1 DM varlığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,784).

Tablo 4. 9 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Hashimato tiroiditi sıklığı

Hormon Reseptör	Hashimato Hastalığı						p
	Birinci Derece Akraba		Diğer Akraba		Hayır		
	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	
ER+	4	12,1	0	0,0	5	8,3	
PR+	1	3,0	1	14,3	0	0,0	
ER+/PR +	17	51,5	4	57,1	29	48,3	
c-ERB B2	2	6,1	1	14,3	6	10,0	
ER+/PR+/ c-ERB B2 +	8	24,2	1	14,3	10	16,7	0,434
ER-/PR-/ c- ERB B2 -	1	3,0	0	0,0	7	11,7	
ER+/ c-ERB B2+	0	0,0	0	0,0	2	3,3	
PR+/ c- ERB B2+	0	0,0	0	0,0	1	1,7	

Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre akrabalarda Hashimato tiroiditi varlığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,434).

Tablo 4. 10 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Graves hastalığı sıklığı

Hormon Reseptör	Graves Hastalığı						p
	Birinci Derece Akraba		Diğer Akraba		Hayır		
	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	
ER+	3	15,0	0	0,0	6	7,9	
PR+	1	5,0	0	0,0	1	1,3	
ER+/PR +	7	35,0	2	50,0	41	53,9	
c-ERB B2	3	15,0	1	25,0	5	6,6	
ER+/PR+/ c-ERB B2 +	5	25,0	0	0,0	14	18,4	0,732
ER-/PR-/ c- ERB B2 -	1	5,0	1	25,0	6	7,9	
ER+/ c-ERB B2+	0	0,0	0	0,0	2	2,6	
PR+/ c- ERB B2+	0	0,0	0	0,0	1	1,3	

Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre akrabalarda Graves hastalığı varlığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,732).

Tablo 4. 11 Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre 1. Derece ve diğer akrabalarda Romatoid artrit sıklığı

Hormon Reseptör	Romatoid Artrit						p
	Birinci Derece Akraba		Diğer Akraba		Hayır		
	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	Frekans	Yüzde(%)	
ER+	2	6,9	2	20,0	5	8,0	
PR+	0	0,0	2	20,0	0	0,0	
ER+/PR +	16	55,2	4	40,0	30	49,2	
c-ERB B2	3	10,3	0	0,0	6	9,8	
ER+/PR+/ c-ERB B2 +	5	17,2	0	0,0	14	23,0	0,061
ER-/PR-/ c- ERB B2 -	2	6,9	2	20,0	4	6,6	
ER+/ c-ERB B2+	0	0,0	0	0,0	2	3,3	
PR+/ c- ERB B2+	1	3,4	0	0,0	0	0,0	

Hormon reseptör pozitifliği durumlarına göre akrabalarda romatoid artrit varlığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,061).

5. TARTIŞMA

Hem kanser hem de OH sıklığında son dönemde artış olması bu hastalıkların gün geçtikçe daha büyük bir sağlık problemi haline gelmesine sebep olmaktadır. Son dönemde kanser ile OHlar ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu ilişkiyi gösterebilecek yeni moleküllere ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda meme kanserli hastaların 1.derece ve diğer akrabalarında OH sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.

Çalışma hasta ve kontrol grubu içeren kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya alınma şartlarına göre belirlenen 100 hasta ve 100 gönüllü kabul edildi.

Hastaların yaş ortalaması $54,46 \pm 9,81$ olması meme kanseri riskinin ileri yaş ile artması ile uyumluydu. Hastalar meme kanser tanısı almış kadınlardan seçildi. Kontrol grubu yaş ortalaması $36,10 \pm 7,83$ olarak saptandı. Hastalar ile kontrol grubunun arasındaki yaş ortalaması farkı meme kanserinin ileri yaşta daha fazla görülmesi ve kontrol grubunun hastanemizde çalışan sağlıklı kadın çalışanlardan seçilmiş olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü.

Meme kanseri tanı alma yaş ortalaması $49,22 \pm 9,33$ olarak saptandı. Literatürde meme kanseri yaş ortalaması ile uyumlu olduğu saptandı. Siegel ve ark. yaptığı çalışmada da meme kanseri riskinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (91).

Hastaların BKİ'leri kontrol grubunakıyasla istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Literatürde yapılan çalışmalarda ağırlık - obezite

(tanımlanmış vücut kütle indeksi ≥ 30 kg/m²) morbidite ve mortalitenin genel bir artışı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, BKİ ile ilişkili meme kanseri riskinin, kadınların menapozal statüsüne bağlı olduğu düşünülmüştür. Postmenapozal kadınlarda BKİ yüksekliği ve/veya perimenopozal ağırlık artışı menapoz sonrası kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkilidir (92,93,94,95,96,97,98,99,100). Hemşirelerin sağlık çalışmasında menapozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo alan kadınların, kilolarını koruyan kadınlara kıyasla daha fazla meme kanseri riski taşıdığı saptanmıştır (93). Daha yüksek BKİ ve menapoz sonrası meme kanseri riski arasındaki ilişki, östrojen prekürsörlerinin östrojene periferal dönüşümünden kaynaklanan yüksek östrojen seviyesi ile açıklanmıştır (101). Buna ek olarak, yüksek BKİ yüksek insülin seviyeleri ile ilişkili olduğu için obezite ile meme kanseri ilişkisi hiperinsülinemi ile de açıklanabilir (102). Literatürdeki artmış BKİ ile meme kanseri ilişkisi çalışmamız ile uyumlu saptandı.

Hastaların %15'i kontrol grubunun %61'i üniversite mezunu olduğu, hasta grubunun %24'ü kontrol grubunun %28'i lise mezunu, hasta grubunun %61'i kontrol grubunun %11'i en fazla ortaokul mezunu olduğu saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki eğitim seviyesi farkı kontrol grubunun hastanemizde çalışmakta olan sağlıklı kadın çalışanlardan seçilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Eğitim seviyesi farkının anket sorularına alınan cevaplarda belirleyici olabileceği düşünüldü. Eğitim seviyesi ile akrabalarda olan hastalık tanısı hakkında bilgi sahibi olma oranının ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hasta ve kontrol grubunun %38 sigara içtiği ya da içmiş olduğu tespit edildi. Hasta kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sigara kullanan

ya da kullanmış olan hastaların ortalama sigara içme süresi $14,95 \pm 11,89$ paketyıl, kontrol grubunun ise $11,62 \pm 6,76$ paketyıl olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,143$). Literatürde birçok araştırmada sigara içenlerde ılımlı bir şekilde artan meme kanseri riski olduğuna işaret edilmiştir (103,104,105,106,107,108). Çalışmamızda anlamlı fark saptanmaması hasta ve kontrol grubunun sayıca yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Tanı esnasındaki hastalık evresi incelemesinde hastaların %47'sinin erken evre , %44'ünün lokal ileri evre, %9'unun metastatik evre olduğu tespit edildi. Literatürde tanı esnasındaki hastalık evresi hakkında yeterli veri bulunamadı. Patolojik tanı ile OH'ların tek tek karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hasta grubunun hormon reseptör incelemesinde %50'sinin ER ve PR pozitif, %19'unun üçlü pozitif, %9'unun ER pozitif, %9'unun c-Erb B2 pozitif, %8'inin üçlü negatif, %2'sinin PR pozitif, %2'sinin ER ve c-Erb B2 pozitif, %1'inin ise PR ve c-Erb B2 pozitif olduğu tespit edildi. Swain ve ark. yaptığı çalışmada üçlü negatif meme kanseri dünya çapında teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 20'sini oluşturduğu tespit edilmiştir (109). Literatürde ER ve PR pozitif meme kanserinin tüm vakaların %75'ini oluşturarak en yaygın meme kanseri tipleri oluşturduğu saptanmıştır (110). Parise ve ark. yapmış olduğu incelemede ER ve/veya PR pozitif kanserlerin %80 ile vakaların çoğunu oluşturduğu, c-Erb B2 incelemesi yapılan vakaların %67'sinin pozitif %32'sinin ise negatif olduğu, üçlü negatif kanserleri %13'ünü oluşturduğu saptanmıştır (111).

Çalışmamıza alınan hastaların %16'sının, kontrol grubunun ise %5'inin birinci derece akrabalarında, hastaların %8'inde kontrol grubunun %9'unda diğer akrabalarda Tip 1 DM saptandı. Çalışma grubu ile Tip 1 DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,040$). Birinci derece ve diğer akrabalara genel olarak bakıldığında hastaların %24'ünün kontrol grubunda ise %14'ünün yakınlarında Tip 1 DM saptandı. İnceleme istatistiksel olarak anlamlı olma sınırına çok yakın olarak sonuçlandı ($p=0,071$). Birinci derece akraba grubunda hasta ve kontrol oranları bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,011$).

Çalışmamızda hasta grubunun %20'sinde, kontrol grubunun %1'inde birinci derece akrabalarda, hastaların %4'ünde, kontrol grubunun ise %3'ünde diğer akrabalarda Graves hastalığı olduğu saptandı. Çalışma grubu ile Graves grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Buna göre; birinci derece akraba grubunda, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Birinci derece ve diğer akrabalara genel olarak bakıldığında hastaların %24'ünün kontrol grubunda ise %4'ünün yakınlarında Graves hastalığı saptandı. İnceleme istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı ($p<0,001$). Buna göre; hasta grubunda akrabalarda kontrol grubuna göre Graves hastalığı 7,58 kat daha fazla görülmektedir.

Hastaların %29'unda kontrol grubunun ise %5'inde birinci derece akrabalarında, hastaların %10'unda kontrol grubunun ise %12'inde diğer akrabalarda RA olduğu saptandı. Çalışma grupları arasında akrabalarda RA görülme sıklığı açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Birinci derece ve

diğer akrabalara genel olarak bakıldığında hastaların %39'unun kontrol grubunun ise %17'sinin yakınlarında RA saptandı. Buna göre; hasta grubunun akrabalarında romatoidartrit hastalığı, kontrol grubunun akrabalarına oranla 3,12 kat daha fazla görülmektedir.

Hastaların %33'ünün kontrol grubunun ise %8'inin birinci derece yakınlarında, hastaların %7'sinin kontrol grubunun %5'inin diğer akrabalarında tespit edildi. Çalışma grupları arasında akrabalarda Hashimoto tiroiditi görülme sıklığı açısından anlamlı farktespit edildi ($p<0,001$). Buna göre; birinci derece akraba grubunda hasta ve kontrol gruplarında Hashimoto tiroiditi varlığı bakımından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Birinci derece ve diğer akrabalara genel olarak bakıldığında hastaların %40'ının kontrol grubunun ise %13'ünün yakınlarında Hashimoto tiroidit saptandı. Çalışma grubu ile Hashimoto hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,001$). Buna göre; hasta grubunun akrabalarında Hashimoto tiroiditi, kontrol grubunun akrabalarına oranla 4.46 kat daha fazla görülmektedir.

SLE, otoimmün hepatit, myastenia Gravis, PBS, otoimmün hemolitik anemi, bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma açısından hasta ve kontrol grupları incelendiğinde bu hastalıkların görüldüğü akraba sayıları çok az olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı.

Çalışmamızda tespit edilen hastalık sıklıkları toplumdaki hastalık prevalanslarını yansıtmamaktadır. Tespit edilen sıklıklar en az bir akrabasında hastalık olanları göstermektedir. Toplam akraba sayısı bilinmediğinden prevalans

hesabı yapılamamaktadır. Hasta ve kontrol grubunun akraba sayısının benzer olduğu varsayılarak kıyaslama analizleri yapılmıştır.

Çalışmamızın bazı zayıf noktaları vardır. Çalışmamız anket çalışması olduğundan akrabalardaki OH sıklığı laboratuvar ve klinik olarak teyit edilmemiş olup sadece beyana bağlı olarak kayıt altına alınmıştır. Ayrıca, hastane çalışanlarının daha genç olması gruplar arası kıyaslamaların güvenilirliğini düşürmüştür.

Çalışmamızda, meme kanseri hastalarının akrabalarında beklenenden daha fazla OH tespit edilmiştir. OH sıklığındaki artışın 1. derece yakınlarında anlamlı olup diğer akrabalarda anlamlı ilişki olmaması ortak genetik patogenezi hipotezini desteklemektedir. Literatürde meme kanseri tanılı hastaların yakınlarındaki OH sıklığını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Daha geniş kapsamlı, akrabalardaki OH'ların varlığının klinik ve laboratuvar olarak teyit edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda meme kanserli hastaların 1.derece ve diğer akrabalarında OH sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamıza alınan hastaların %16'sının, kontrol grubunun ise %5'inin birinci derece akrabalarında, hastaların %8'inde kontrol grubunun %9'unda diğer akrabalarda Tip 1 DM saptandı. Tip 1 DM, özellikle birince derece akrabalarda meme kanseri grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. Graves hastalığı açısından akrabalar incelendiğinde meme kanseri hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark daha da belirgindi ve yaklaşık 8 kat artmış bulundu. Meme kanseri olanların akrabalarında Hashimoto tiroiditi görülme oranı yaklaşık 4,5 kat, romatoid artrit görülme oranı ise 3 kat fazlaydı.

SLE, otoimmün hepatit, myastenia Gravis, PBS, otoimmün hemolitik anemi, bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma açısından hasta ve kontrol grupları incelendiğinde bu hastalıklara sahip akraba sayısı her iki grupta da çok azdı ve istatistiksel çalışma yapılabilecek düzeyde değildi.

Çalışmamızda, meme kanseri hastalarının akrabalarında beklenenden daha fazla OH tespit edilmiştir. Bu bulgular, patogeneizde rol oynayan ortak genetik faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş kapsamlı, akrabaldaki OH'ların varlığının klinik ve laboratuvar olarak teyit edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- 1 Li YR, Zhao SD, Li J, Bradfield JP, Mohebnasab M, Steel L, et al. Genetic sharing and heritability of paediatric age of onset autoimmune diseases. *Nature communications* 2015;6.
- 2 Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor- β - secreting Th3 regulatory cells. *Immunological reviews* 2001;182(1):207-14.
- 3 Criscitiello C, Bagnardi V, Esposito A, Gelao L, Santillo B, Viale G, et al. Impact of autoimmune diseases on outcome of patients with early breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(32):51184.
- 4 Chen G. Immunotherapy of rheumatoid arthritis targeting inflammatory cytokines and autoreactive T cells. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis* 2010;58(1):27-36.
- 5 Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer research* 2012;32(4):1119-36.
- 6 Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2012;133(3):1169-77.
- 7 Prinzi N, Sorrenti S, Baldini E, De Vito C, Tuccilli C, Catania A, et al. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: Results of a cross-sectional study of 6,386 patients. *PloS one* 2015;10(3):e0122958.

- 8 Gadalla S, Amr S, Langenberg P, Baumgarten M, Davidson W, Schairer C, et al. Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case–control study. *British journal of cancer* 2009;100(5):817-21.
- 9 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1103-23.
- 10 Carstensen B, Witte D, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012;55(4):948-58.
- 11 Chiappa C, Rovera F, Rausei S, Del Ferraro S, Fachinetti A, Lavazza M, et al. Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases. *Journal of Endocrinological Investigation* 2016:1-6.
- 12 Goldman L, Ausiello DA. *Cecil medicine: Saunders Elsevier Philadelphia* ePA PA, 2008.
- 13 Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the breast. *Cancer: principles and practice of oncology* 1993;4:1264-332.
- 14 Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 19e: Mcgraw-hill*, 2015.
- 15 Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *New England Journal of Medicine* 1992;327(13):937-42.
- 16 Shapiro S. Final results of the breast cancer screening randomized trial: The Health Insurance Plan (HIP) of Greater New York study. Manuscript presented at the UICC Workshop on Screening for Breast Cancer; 1986.

Manuscript presented at the UICC Workshop on Screening for Breast Cancer. Year

- 17 Shapiro S. VWSP. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan of great New York study, In: screening for breast cancer. sam Huber publishing, Toronto 1998.
- 18 Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *Jama* 2015;314(15):1599-614.
- 19 Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2002;20(17):3628-36.
- 20 Figueroa JA, Yee D, McGuire WL. Prognostic indicators in early breast cancer. *The American journal of the medical sciences* 1993;305(3):176-82.
- 21 Page DL. Prognosis and Breast Cancer: Recognition of Lethal and Favorable Prognostic Types. *The American journal of surgical pathology* 1991;15(4):334-49.
- 22 Thor A, Jeruss J. Prognostic and predictive markers in breast cancer. *Textbook of breast cancer a clinical guide to therapy*. 2nd ed. London: Martin Dunitz 2001:63-84.
- 23 Breast cancer org risc factors genetics. 2017. 27/01/2017.
- 24 Brostoff J, Scadding G, Male D, Roit I. Autoimmune diseases: a general introduction. *Clinical Immunology* 1991:4.1.

- 25 Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
- 26 Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014;383(9911):69-82.
- 27 Alemzadeh R, Wyatt D, Kliegman R, Jenson H, Behrman R. Diabetes mellitus in children. In: Behrman E, Kliegman M, Jenson B, Stanton F, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:2404-31.
- 28 Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet* 2009;373(9680):2027-33.
- 29 Winter W. Diabetes autoimmunity. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007:83-99.
- 30 Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1994;331(21):1428-36.
- 31 Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996;85(3):291-97.
- 32 Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine* 2002;347(12):911-20.

- 33 Foulis A, McGill M, Farquharson M, Hilton D. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* 1997;40(1):53-61.
- 34 House DV, Winter WE. Autoimmune diabetes. The role of autoantibody markers in the prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinics in laboratory medicine* 1997;17(3):499-545.
- 35 Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and β -cell loss in type 1 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology* 2009;5(4):219-26.
- 36 Saka N. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Basım ed. Ankara, 2003:415-55.
- 37 Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: Diagnosis and classification. *Pediatric Endocrinology* 2007;1:57-62.
- 38 Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2005;28(1):186-212.
- 39 Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes* 2009;10(s12):3-12.
- 40 Gough SC. THE GENETICS OF GRAVES'DISEASE. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000;29(2):255-66.
- 41 Pinchera A, Braverman LE, Bertagna XY, Fischer JA. *Endocrinology and metabolism*: McGraw-Hill London, 2001.

- 42 Braverman LE, Uriger RD. The Thyroid: Lipincott Williams and Wilkins, 2000
- 43 McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):73-89.
- 44 Molvalılar S. Tiroid hastalıkları. In: Öztürk B, editor. İç hastalıkları. İstanbul: Bayda, 1992:242-65.
- 45 Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y, et al. Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men. *Psychosom Med* 1998;60(2):182-5.
- 46 Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.
- 47 Kabalak T. Tirotoksikozlar. Tiroid el kitabı, 2009 405-91.
- 48 Davies T. Causes of hyperthyroidism. In: Braverman L, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's The Thyroid, 2005:457.
- 49 Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(2):315-37, viii.
- 50 Bagnasco M, Bossert I, Pesce G. Stress and autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation* 2007;13(5-6):309-17.
- 51 Brix T, Kyvik K, Hegedüs L. Genetic and environmental factors in Graves disease. A review. *Ugeskrift for læger* 1998;160(5):616-21.
- 52 Larsen P, Ingbar S. The thyroid gland. Factors that influence thyroid hormone economy. Williams' Textbook of Endocrinology. 8a ed. Saunders. Philadelphia, EEUU 1992:376-84.

- 53 Burch HB, Bahn R. Graves opthalmopathy. In: De Groot L, Jameson JL, editors. *Endocrinology* 5. ed, 2006:2029.
- 54 Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1997;26(4):763-75.
- 55 Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine* 2003;348(26):2646-55.
- 56 Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912;97:219-48.
- 57 Amino N, Tada H. Autoimmune thyroid disease/thyroiditis. *Endocrinology* 1995;1:726-41.
- 58 Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(2):357-74.
- 59 Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2(1):1.
- 60 Lumachi F, Basso S. Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid diseases. *Thyroid* 2002;12(1):27-34.
- 61 Kumar V, Fausto N, Abbas A. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7 ed: Elsevier Saunders, 2005.
- 62 Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1996;19(9):607-12.

- 63 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Ankara, 2012.
- 64 Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine* 1996;335(2):99-107.
- 65 Magyari L, Varszegi D, Kovessi E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A, et al. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World journal of orthopedics* 2014;5(4):516.
- 66 Niu X, Chen G. Clinical biomarkers and pathogenic-related cytokines in rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research* 2014;2014.
- 67 Ruparelia PB, Shah DS, Ruparelia K, Sutaria SP, Pathak D. Bilateral TMJ involvement in rheumatoid arthritis. *Case reports in dentistry* 2014;2014.
- 68 Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Deutsches Ärzteblatt International* 2013;110(27-28):477.
- 69 Akkoç N. Türkiye'de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. *RAED Dergisi* 2010;2(2):1-8.
- 70 Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006;2(8):425-33.
- 71 Ozsoy M, Altinel L, Basarır K, Cavuoğlu A, Dincel V. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. *TOTBID Dergisi* 2006;3:101-10.

- 72 Hochberg MC. Rheumatology. Arasıl T. 4. Baskı ed: Medikal yayıncılık, 2011:801-08.
- 73 Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy 2002;4(3):S265.
- 74 Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? Arthritis research & therapy 2009;11(5):252.
- 75 Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C, Serio B, Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews 2002;1(5):284-89.
- 76 Mohan VK, Ganesan N, Gopalakrishnan R. Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. Journal of genetics 2014;93(2):597-605.
- 77 Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis: The Lancet, 2010.
- 78 Beyazova M, Kutsal Y. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Güneş Kitabevi 2000;2:1442.
- 79 Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. BioMed research international 2014;2014.
- 80 Ardiç F, Köybaşı M, Fındıkoğlu G, Yorgancıoğlu Z. Romatoid artrit etyopatogenezinde T-hücrelerinin rolü. Fiziksel tıp 2005;8(3):173-78.
- 81 Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). Biomedical reports 2013;1(2):177-84.
- 82 Klareskog L, Catrina A, Paget S. Rheumatoid Arthritis: Lancet, 2009.

- 83 Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72(6):1037-47.
- 84 Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2011;84(11):1245-52.
- 85 Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician* 2010;39(9):626-8.
- 86 Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)* 2010;5(4):286-91.
- 87 Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmunity reviews* 2011;11(2):123-31.
- 88 Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):907-27.
- 89 Fujita M, Igarashi T, Kurai T, Sakane M, Yoshino S, Takahashi H. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol* 2005;140(5):808-13.
- 90 Dubey S, Gaffney K. Management of early rheumatoid arthritis. *Clin Med (Lond)* 2005;5(3):211-4.
- 91 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30.
- 92 Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European

- Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111(5):762-71.
- 93 Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296(2):193-201.
- 94 Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(8):741-51.
- 95 Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2):220-4.
- 96 Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Jr., Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007;167(19):2091-102.
- 97 Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR. Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *Br J Cancer* 2013;109(5):1310-7.
- 98 Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer* 2014;135(12):2887-99.

- 99 Han X, Stevens J, Truesdale KP, Bradshaw PT, Kucharska-Newton A, Prizment AE, et al. Body mass index at early adulthood, subsequent weight change and cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2014;135(12):2900-9.
- 100 Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8.
- 101 Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
- 102 Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(1):48-60.
- 103 Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol* 2015;182(11):917-25.
- 104 Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(1):29-37.

- 105 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):293-9.
- 106 Miller MD, Marty MA, Broadwin R, Johnson KC, Salmon AG, Winder B, et al. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: a review by the California Environmental Protection Agency. *Prev Med* 2007;44(2):93-106.
- 107 Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control* 2011;20(1):e2.
- 108 Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(8):515-25.
- 109 Swain S. Triple-negative breast cancer: metastatic risk and role of platinum agents. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2008; Chicago. Year
- 110 https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-endocrine-therapy-for-non-metastatic-hormone-receptor-positive-breast-cancer?source=related_link. Access Date: 01/05/2017.
- 111 Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with

invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009;15(6):593-602.



8. ÖZET

İmmün sistem self antijenlere immünolojik tolerans gösterirken, yabancı antijenlere hücresel veya humoral immün yanıt oluşturur. Bazı durumlarda immün sistemin self antijenlere olan toleransı bozularak bu antijenlere de immün yanıt gelişebilir, bu durumda otoimmüniteden söz edilir. Otoimmün reaksiyonlar doku hasarı yaptığında otoimmün hastalıklardan söz edilir.

İnvaziv meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Bu vakalardan yaklaşık %20'si mortal seyretmektedir. Amerika Birleşik Devleti istatistiklerine göre her 8 kadından birinde hayati boyunca meme kanseri gelişme riski bulunmaktadır.

Otoimmün hastalıklar genellikle meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli malignitelerle bağlantılıdır. Meme kanseri hastalarında otoimmün hastalıklarının sağlıklı popülasyona oranla daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar vardır. Ancak, meme kanseri tanılı hastaların 1.derece ve diğer akrabalarında otoimmün hastalık sıklığını araştıran çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda meme kanserli hastaların 1.derece ve diğer yakınlarında otoimmün hastalık sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 100 kadın hasta ve 100 kadın gönüllü alındı. Çalışmamızda meme kanserli hastaların 1.derece ve diğer akrabalarında tip 1 diyabetes mellitus, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, romatoid artrit sıklığının artmış olduğu gösterildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Sistemik lupus eritematozus, otoimmün hepatit, myastenia gravis, primer bilier siroz, otoimmün hemolitik anemi, bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma açısından hasta ve

kontrol grupları incelendiğinde yeterli veri elde edilememesi nedeni ile ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz yapılması için yeterli görülmedi.

Çalışmamızda, meme kanseri hastalarının akrabalarında beklenenden daha fazla OH tespit edilmiştir. Bu bulgular, patogeneizde rol oynayan ortak genetik faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde meme kanseri tanıları hastaların yakınlarındaki otoimmün hastalık sıklığını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Daha geniş kapsamlı, akrabalardaki OH'ların varlığının klinik ve laboratuvar olarak teyit edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalık, meme kanseri, aile

9. SUMMARY

When the immune system exhibits immunological tolerance to self antigens, it produces a cellular or humoral immune response to foreign antigens. In some cases, the immunity to self-antigens may be impaired, resulting in an immune response in these antigens, in which case autoimmunity is arised. When autoimmune reactions cause tissue damage, autoimmune diseases occur.

Invasive breast cancer is the most common cancer in women. About 20% of these cases are mortal. According to United States statistics, one every 8 women has risk of developing breast cancer throughout her life.

Autoimmune diseases are often linked to various malignancies, including breast cancer. Studies have shown that autoimmune diseases are more frequently observed in breast cancer patients than in healthy populations. No study has been previously conducted to investigate the frequency of autoimmune disease in the first degree and other relatives of patients with breast cancer. In our study, we aimed to investigate the frequency of autoimmune diseasea in the first degree and other relatives of patients with breast cancer.

100 female patients and 100 femalehealthy volunteers were included in the study. In our study, the incidence of type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's disease, Graves' disease, rheumatoid arthritis in the first degree and other relatives of patients with breast cancer was shown to be statistically significantly increased. When the patient and control groups were examined in terms of systemic lupus erythematosus, autoimmune hepatitis, myasthenia graves, primary biliary cirrhosis, autoimmune hemolytic anemia, connective tissue disease, Sjögren's

syndrome, scleroderma, number of cases in both groups were too small and was not enough to perform statistical analysis.

Our findings reveal increased frequency of autoimmune diseases in the relatives of breast cancer patients compared to healthy controls, suggesting possible common genetic factors playing roles in their pathogenesis. However, design of the study did not allow clinical confirmation of these autoimmune diseases in relatives and data are based on the recall of the study subjects. More extensive studies with clinical and laboratory confirmation of autoimmune diseases are needed.

Keywords: Autoimmune diseases, breast cancer, family

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: ALİ

Soyadı: ATAY

Doğum Yeri ve Tarihi: 15.10.1986 / MALATYA

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2016-2017)

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimi (2013-2016)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004-2011)

20 Mayıs Vakfı Turgut Özal Lisesi (2000-2003)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayımları):

Atasoy A, Atay A, Ahabab S, Hanedar M, Yenigün M. An Overview of Diabetic Nephropathy. The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 16-9