



T. C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NODÜLER GUATR VE OTOİMMÜN TİROİD
HASTALIKLARINDA BENİGN MEME PATOLOJİLERİ
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TEKİN GÜNEY

ANKARA 2009



T. C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NODÜLER GUATR VE OTOİMMÜN TİROİD
HASTALIKLARINDA BENİGN MEME PATOLOJİLERİ
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TEKİN GÜNEY

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ALPTEKİN GÜRSOY

ANKARA 2009

TEŞEKKÜR

Değerli bilgi ve deneyimleri ile asistanlık eğitim sürecime eşsiz katkıları bulunan, manevi desteğini her zaman hissettiğim anabilim dalı başkanımız ve çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir Acar'a,

Asistanlık sürecimin en başından tezimin planlama ve yazım aşaması kadar bireysel desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleriyle her zaman örnek aldığım sevgili hocam Doç.Dr. Alptekin Gürsoy'a,

Manevi desteği ile her zaman yanımda olan Doç.Dr.Hamide Kart Köseoğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren kıymetli hocalarıma,

Değerli bilgilerinden yararlandığım, tezimin yazımı sürecinde her zaman yanımda olduğunu hissettiren sevgili uzmanım Dr. Cüneyd Anıl'a,

Tezime çok değerli katkılarından dolayı sevgili Uzm. Dr. Semra Aytürk'e,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Ve son olarak en büyük desteğim sevgili eşime

gönülden teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Tekin Güney

Aralık 2009

ÖZET

Tiroid hastalıkları ile benign ve malign meme hastalıkları arasındaki ilişkiye dair kanıtlar giderek artmaktadır. Benign meme hastalıklarında tiroid hastalıkları sıklığının arttığı ve farklı tiroid hastalıklarının da benign ve malign meme hastalıkları ve bu hastalıkların sonlanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid ve benign meme hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda sıklıkla, benign meme hastalıklarında tiroid otoimmünitesi ve fonksiyonları araştırılmıştır. Bu çalışmada nodüler tiroid hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda benign meme hastalıkları sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 71 nodüler tiroid hastalığı olan ve 95 Hashimoto tiroiditi olan hasta ve benzer yaş aralığında 72 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Katılımcıların ayrıntılı klinik değerlendirmesinin ardından serum tiroid stimüle edici hormon, serbest T3, serbest T4, tiroid peroksidaz antikor düzeyleri incelenmiş ve tiroid ve olası meme patolojisinin belirlenmesi amacıyla tiroid ve meme ultrasonografisi uygulanmıştır.

Çalışmada nodüler tiroid hastalarının %55.7'sinde, Hashimoto tiroiditi hastalarının %47.4'ünde ve kontrol grubunun %29.2'sinde benign meme hastalığı saptanmıştır. Nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditinde benign meme hastalıkları sıklığının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$). Benign meme hastalıkları içinde en sık olarak basit kist saptanmış, bunu fibrokistik değişiklik, miks lezyonlar, benign solid kitle, duktal ektazi ve komplike kist izlemiştir. Nodüler tiroid hastalarında basit kist, fibrokistik değişiklik ve miks lezyon sıklığının kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hashimoto tiroiditli hastalarda ise basit kist, fibrokistik değişiklik, solid kitle ve miks lezyon sıklığının kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuş ancak ayrıntılı analizde bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Benign meme hastalığı saptanan hastalarda tiroid fonksiyonları ve otoimmünitesi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışma sonucu benign meme hastalıkları ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Bu bulgu klinik pratikte nodüler ya da otoimmün tiroid hastalığı olan kadınlarda, olası meme patolojisi yönünden de tarama yapılması gerekliliğini ortaya koyması yönünden önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nodüler tiroid hastalıkları, Hashimoto tiroiditi, Benign meme hastalıkları

SUMMARY

Prevalence of Benign Breast Diseases in Nodular Goiter and Autoimmune Thyroid Diseases

The evidence regarding association between thyroid diseases and benign and malign breast diseases is increasing. It has been shown that thyroid disorders are more frequent in those with benign breast diseases and that different thyroid diseases have associations with benign and malign breast diseases and their outcomes. The studies exploring the relationship between thyroid and breast diseases usually have focused on thyroid autoimmunity and functions. In this study, we aimed to reveal the frequency of benign breast conditions in patients with nodular thyroid disease and Hashimoto's disease.

Seventy-one women with nodular thyroid disease, ninety-five women with Hashimoto's disease and seventy-two healthy people as a control group were included in the study. After a detailed clinical assessment of the participants, serum thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine and thyroid peroxidase autoantibody levels were measured, and thyroid and breast ultrasonography were performed by a single operator in order to determine thyroid and breast pathology.

Benign breast diseases were detected in 55.7 % of patients with nodular thyroid diseases, in 47.4 % of those with Hashimoto's disease and 29.2 % of control group in the study. The results showed that the frequency of benign breast diseases was significantly higher in nodular thyroid disease and Hashimoto's disease than the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.01$ respectively). Simple cyst was found to be the most frequent pathology among benign breast diseases; fibrocystic changes, mixed lesions, benign solid mass, ductal ectasia and complex cyst followed it. Simple cyst, fibrocystic changes and mixed lesions occurred significantly more frequently in patients with nodular thyroid diseases than the control group. Simple cyst, fibrocystic changes, benign solid mass and mixed lesions were more common in patients with Hashimoto's disease than the control group, though it did not reach statistical significance. No significant relation was found regarding thyroid function and autoimmunity in patients diagnosed with benign breast disease ($p > 0.05$).

The results of our study supports the association between benign breast diseases and thyroid diseases. An important implication of this finding is demonstration of the necessity of scanning for potential breast pathology in women with nodular or autoimmune thyroid disease in clinical practice.

Key Words: Nodular thyroid disease, Hashimoto's disease, benign breast diseases

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Nodülleri.....	2
2.1.1. Tiroid Nodüllerinin Tanısında Görüntüleme Yöntemleri.....	3
2.1.2. Tiroid Nodüllerinin Tanısında USG.....	3
2.1.3. Tiroid Nodüllerinin Tanısında TİİAB.....	3
2.2. Otoimmün Tiroiditler.....	4
2.2.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit).....	4
2.2.2. Hashimoto Tiroiditinin Tanısında USG ve TİİAB.....	5
2.3. Benign Meme Hastalıkları.....	5
2.3.1. Fibrokistik Değişiklikler.....	6
2.3.2. Kistler.....	6
2.3.3. Memenin fibroadenomu.....	7
2.3.4. Duktal Ektazi	7
2.4. Benign Meme Hastalıklarının Tanısında Ultrasonografinin Yeri.....	7
2.5. Tiroid Hastalıkları İle Meme Hastalıklarının İlişkisi.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Denek Grubunun Seçimi	11

3.2. Kontrol Grubunun Seçimi	11
3.3. Biyokimyasal İşlem.....	12
3.4. Tiroid USG İşlemi.....	12
3.5. Meme USG İşlemi.....	13
3.6. İstatistiksel Analiz.....	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	19
6. SONUÇ.....	23
7. KAYNAKLAR.....	24

KISALTMALAR

Anti TPO: Tiroid peroksidaz antikor

USG: Ultrasonografi

sT3: serbest T3

sT4: serbest T4

Tg: Tiroglobulin

TiAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

TRH: Tirotropin salgılatan hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

TABLÖLAR

Tablo 1: Çalışma gruplarında TSH ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve katılımcıların TSH referans aralığına göre dağılımları.....	15
Tablo 2: Çalışma gruplarında tiroid hacminin ortalama değerleri.....	16
Tablo 3: Çalışma gruplarında tiroid parankiminin ekojenitesine göre dağılım.....	16
Tablo 4: Çalışma gruplarında benign meme hastalığı sıklığının dağılımı.....	17

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid bezinin fonksiyonel ve anatomik bozuklukları, en yaygın görülen endokrinolojik hastalıklar arasında yer almaktadır (1). Tiroid hormonlarının hemen hemen tüm dokularda bazal metabolizma ve oksijen tüketimi üzerinde etkili olması nedeniyle, bu hormonların pek çok sistemin gelişmesi ve fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesinde direkt ve indirekt etkileri vardır (2, 3). Tiroid hastalıkları kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir (4). Tiroid hormonlarının seks steroidlerinin salınımı ve metabolizması üzerindeki etkilerinin yanında, direkt olarak reseptörleri aracılığıyla normal ve malign meme dokusunun gelişimi ve farklılaşmasını da etkilediği ileri sürülmektedir (5). Birçok ileriye dönük çalışmada meme hastalıkları ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiye dair kanıtlar sağlanmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalarda benign meme hastalıklarında tiroid hastalıkları sıklığının arttığı ve farklı tiroid hastalıklarının da benign ve malign meme hastalıkları ve bu hastalıkların sonlanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 6). Özellikle malign meme hastalıklarının otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid kanseri, hipotiroidizm ya da daha nadiren hipertiroidizm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6-11). Benign meme hastalıklarında da hipotiroidizm sıklığının ve tiroid peroksidaz otoantikör (anti TPO) yüksekliğinde artışın gösterildiği çeşitli çalışma sonuçları bulunmaktadır (6, 12). Tüm bu bulgular meme hastalıkları ve tiroid hastalıkları arasındaki biyolojik bağlantıyı desteklemekle birlikte, bu ilişkinin doğası halen net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada nodüler tiroid ve otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda benign meme hastalıkları sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Meme hastalıklı hastalarda tiroid patolojilerinin araştırıldığı diğer çalışmalardan farklı olarak, tiroid hastalığında meme patolojilerinin araştırılması nedeniyle, bu çalışmanın yerli ve yabancı literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1-Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülü, tiroid bezinde yerleşimli, çevreden kıvam olarak farklı, yuvarlak veya oval kitlelerdir. Palpe edilemeyen tiroid nodülleri ise genellikle 1 cm'den küçük ve ultrasonografi (USG) ile saptanabilen nodüllerdir. Tiroid bezindeki nodüller tek ya da çok sayıda olabilir, birden fazla nodül saptandığında multinodüler guatrden söz edilir (13).

Palpe edilebilen tiroid nodülü sıklığı yaklaşık %3-7 olarak bildirilmektedir (14, 15). Ancak tiroid USG'si ile saptanan rastlantısal tiroid nodülü sıklığı çok daha fazladır ve yaklaşık %42-67 oranları ile tiroid nodüllerinin gerçek yaygınlık oranlarını gösterdiği ileri sürülmektedir (16, 17). İyot eksikliği olan bölgelerde, ileri yaşlarda ve kadınlarda tiroid nodülü sıklığı daha fazladır (13). Palpe edilebilen tiroid nodüllerinin %5'i maligndir (18). Tiroid nodüllerinin yaklaşık %95'i benign adenom, kolloid nodül veya kisttir fakat bazen primer tiroid malignitesi veya daha nadiren metastatik tümör olabilir. Hashimoto tiroiditi, benign tiroid nodülü ya da guatra ait aile öyküsünün varlığı; hipotiroidizm ya da hipertiroidizm belirtileri; nodül ile ilişkili ağrı veya hassasiyet varlığı, tiroid nodülünün benign olduğunu destekleyen önemli özelliklerdir. Maligniteyi destekleyen özellikler ise; genç (<20 yaş) ya da ileri yaş (>70 yaş), erkek cinsiyet, çocukluk ya da ergenlikte boyna radyasyon maruziyetinin varlığı, tiroid kanseri öyküsü, konuşma-nefes alma ve yutmada yeni gelişen değişiklikler, ailede tiroid kanseri veya multiple endokrin neoplazi tip 2 öyküsünün varlığıdır (1). Ayrıca tek nodül varlığı, nodülün 4 cm'den büyük oluşu, sert ya da çok sert kitlesel büyüme varlığı, nodülün çevreye invazyonu da malignite düşündürülen bulgulardır (13).

Tiroid nodülüne sahip pek çok hasta ötiroidiktir ancak hipotiroidizm ya da hipertiroidizm şeklinde fonksiyonel değişiklik bulguları da görülebilir. Hipertiroidizm durumunda, toksik uni ya da multinodüler guatr tablosu dışında, toksik diffüz guatr vakalarında fonksiyon yapmayan nodüller bulunabilir. Hipotiroidi saptanan nodüllü vakalarda ise, nodülün hipotiroidiye sebep olması değil, primer hipotiroidi zeminde nodülün gelişmiş olduğunun düşünülmesi önerilmektedir.

Tiroid bezinin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde en duyarlı test, serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyinin ölçülmesidir. Tüm nodüllü vakalarda TSH, serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) düzeylerinin belirlenmesi önemlidir (13).

2.1.1. Tiroid Nodüllerinin Tanısında Görüntüleme Yöntemleri:

Tiroid nodüllerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin saptanabilmesi amacıyla çeşitli görüntüleme ve tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları tiroid sintigrafisi, USG ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisidir (TİİAB).

Tiroid sintigrafisi, nodüllerin aktivitesini göstermek amacıyla kullanılır. Özellikle toksik noduler ve multinodüler guatr tanısında değerli iken malignite açısından tanıya katkısı azdır (13). Hipertiroidizmde tiroid sintigrafisi etyolojik tanı, uygun tedavinin seçilmesi ve hastanın izlemi açısından değerlidir (19).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tiroid patolojilerinde rutin olarak kullanılmamakla birlikte, özellikle intratorasik guatr vakalarında tanı açısından katkı sağlayabilirler (19).

2.1.2. Tiroid Nodüllerinin Tanısında USG:

Tiroid görüntüleme yöntemlerinden tiroid USG'si, tiroid hastalıkları için en çok bilgi veren görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezinin total büyüklüğünün, volümünün, parankiminin değerlendirilmesinde ve tiroid nodüllerinin boyutlarının saptanmasında ve uzun dönem izleminde yararlıdır. USG ile nodülün solid, kistik ve mikst yapısı ortaya çıkarılır (13).

Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımında USG fikir verici olabilir. Malign sonografik özellikler hipoekojenite, internal mikrokalsifikasyonların varlığı, sınırların belirsiz olması ve düzensiz şekildir. Benign sonografik özellikler ise hiperekojenite, belirgin kistik komponent, yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon, nodül etrafında sonolüsan halka ve sınırların belirgin olmasıdır (20). Seya ve arkadaşları (1990) tarafından yapılan bir çalışmada malign nodüllerin sadece %64'ünün USG'de tipik malignite paternini sergilediği ortaya konulmuştur (21). Bu nedenle USG maligniteyi kesin olarak ortaya koyacak bir yöntem değildir (13). Buna karşın, tiroid patolojilerinin saptanmasında %90 gibi yüksek bir spesifite oranına sahiptir (1). USG palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında, nodül boyutunun takibinde ve çevredeki lenf nodüllerinin saptanmasında yararlı bir yöntemdir (13).

2.1.3. Tiroid Nodüllerinin Tanısında TİİAB

TİİAB, nodülün histolojik yapısının aydınlatılmasını sağlar ve tiroid nodülünün malignite açısından değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. Tiroid nodüllerinin TİİAB'ı tiroid kanserlerinin tanısında %90'ın üzerinde sensitivite ve spesifiteye sahiptir

(1). USG ve sintigrafi ile tesadüfen saptanan nodüllerin 1 cm'den küçükse izlenmesi, büyükse TİİAB uygulanması önerilmektedir. USG eşliğinde yapılan TİİAB'da doğru tanı koyma oranı artmaktadır (19).

2.2. Otoimmün Tiroiditler

Otoimmün tiroid hastalıkları yaygın olarak görülen ve çoğunlukla orta yaş kadınları etkileyen organa özgül otoimmün hastalıklardır. Dünya çapında kadınların yaklaşık olarak %2-4'ünü, erkeklerin ise yaklaşık %1'ini etkileyen otoimmün tiroid hastalıklarının yaygınlığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları; Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, atrofik otoimmün hipotiroidizm, postpartum tiroidit ve tiroid ile ilişkili orbitopatiyi içeren birbiriyle ilişkili bir takım hastalıkları kapsamaktadır. Bu hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı en yaygın alttipler olup, immünolojik olarak pek çok ortak özelliği paylaşmaktadırlar. İmmünolojik sürecin ilerlemesi sırasında hastalığın bir formundan diğer forma geçişler görülebilmektedir. Tiroid peroksidaz, tiroglobulin (Tg) ve tiroid stimüle edici hormon reseptörüne karşı gelişen antikolar otoimmün tiroid hastalıklarının temel belirleyici özellikleridir. Bu nedenle otoimmün tiroid hastalıkların birbirleriyle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (22). Bu çalışma kapsamında Hashimoto tiroiditi olan hastaların araştırılması nedeniyle otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto tiroiditi üzerinde durulmuştur.

2.2.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Dünyada sık olarak görülen tiroid bezi hastalığı olan Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinde yaygın lenfositler infiltrasyonunun olduğu ilerleyici, otoimmün bir hastalıktır. Genel toplumda görülme oranı yaklaşık %2 'dir (23). Sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ortalama insidansının bir yıl için kadınlarda %0.35 iken, erkeklerde %0.08 olduğu bildirilmektedir. Hashimoto tiroiditi özellikle iyot eksikliği olan alanlarda guatrli hipotiroidinin en sık sebebidir. Genellikle ailede Hashimoto tiroiditi, guatr, hipotiroidizm veya Graves Hastalığı öyküsü mevcuttur ve akrabalarda açık tiroid hastalığı olmaksızın dolaşımda tiroid otoantikoları saptanabilir (1). Sıklıkla 30-50 yaş arasında tanı konulur. Kadınlarda erkeklerden 3-8 kat daha fazla görülmektedir (23).

Hashimoto tiroiditinde tiroid bezi sıklıkla diffüz olarak büyümüştür. Her iki lob da genişlemiştir, ancak asimetrik olarak büyüme olabilir. Guatrın boyutu genellikle orta seviyededir ve yutkunma ile serbest olarak hareket eder. Hastalar sıklıkla boyunda

rahatsızlık hissi tarif etseler de hassasiyet ve ağrı yoktur. Ancak tiroid bezinde hızlı büyüme olursa ağrı ve hassasiyet olabileceği bildirilmektedir (1). Başlangıçta genellikle guatr ile birlikte ötiroidizm ya da hafif hipotiroidizm vardır. Hastaların %75'i ötiroiddir. Kliniğe ilk başvuran hastaların %20'sinde belirgin hipotiroidi bulguları saptanır. Hipertiroidizm ise olguların %5'inden daha azında bulunur, ancak bu durum tiroid bezinin otoimmün hasarlanmasına bağlıdır ve genellikle geçicidir. Hashitoksikoz olarak adlandırılan tablo da ise tirotoksikoz nüks etme eğilimindedir ve kalıcı hipotiroidizm ile sonuçlanır. Hashimoto hastalığının ileri evresinde atrofik tiroid gland yetersizliğinin belirti ve bulguları saptanır. Tiroid hücre hasarı ve iyot depolarının kaybına bağlı olarak gelişen hipotiroidi geri dönüşümsüz kabul edilir (23).

Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları hastalığın evresine bağlıdır. Başlangıçta hormon aşırı üretimi olmaksızın, TSH'da baskılanma ile tiroid hiperfonksiyonu izlenimi gelişebilir. TSH yükseldikçe tiroid bezi yanıtı hormon biyosentezindeki bozukluğunu başlangıçta kompanze eder. Süreç içinde tiroidin TSH'a yanıtı azalır ve serum T₄ düzeyleri düşer. Sonuçta serum T₄ ve bazen T₃ düzeylerinin düşmesiyle klinik hipotiroidi gelişir (1). Klinik veya subklinik hipotiroidi tanısı konulduktan sonra hastaların %90'ında anti TPO antikoru, %50'sinde anti Tg antikoru pozitif olarak saptanır ve anti Tg antikoru genelde anti TPO antikoruyla birlikte bulunmaktadır, klinik değeri kısıtlıdır. Hastalığın başlangıcında anti Tg antikoru artmışken, hastalığın ileri evrelerinde negatifleşmektedir (23).

2.2.2. Hashimoto Tiroiditinin Tanısında USG ve TİİAB

Hashimoto tiroiditinde tiroid USG görünümü tipiktir, tiroid bezi parankim heterojenitesi ve azalmış ekojenite görülür, psödonodüller gözlenebilir, vaskülarite normal ya da azalmış olabilir (19, 24).

Hashimoto tiroiditinin tanısında en yararlı laboratuvar yönteminin TİİAB olmasına karşın, rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu hastalarda tiroid nodülü de saptanırsa USG eşliğinde TİİAB önerilmektedir (19).

2.3. Benign Meme Hastalıkları

Meme hastalıkları ile ilişkili belirti ve bulgular kadınlarda yaygın olarak saptanan klinik sorunlar arasında yer almaktadır (25). Çeşitli çalışmalarda benign meme hastalıklarının sıklığı %16 ile %50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (26-28). Meme belirtileri ya da lezyonlarının büyük bir kısmının benign etyolojiye sahip olduğu ortaya

konulmuştur (29). Barton ve arkadaşları tarafından (1999) yapılan bir çalışmada meme ile ilişkili belirtilerle başvuran hastaların sadece %4'ünün meme kanseri tanısı aldığı saptanmıştır (26).

Memenin benign hastalıklarında en sık saptanan belirti ve bulgular memede kitle veya sertlik, memede ağrı ve meme başı akıntısıdır (29). Bazı durumlarda ise benign meme hastalıkları klinik olarak belirti olmaksızın kontrol mammografi veya USG tetkiklerinde saptanabilmektedir (25).

2.3.1. Fibrokistik Değişiklikler

Fibrokistik değişiklikler; mikroskopik veya makroskopik kistler, apokrin metaplazi, epitelyal hiperplazi, adenozis ve fibrozisle karakterize meme değişikliğidir (30). Fibrokistik hastalık olarak da anılmasına rağmen patolojik ya da anatomik bir bozukluğu ifade etmemektedir. Genel olarak premenopazal dönemdeki kadınlarda rastlanır (25). Palpasyonda çoğul düzensizliğin saptandığı, radyolojik olarak kistlerin olduğu dens bir meme dokusu ile ve patolojik olarak benign morfolojik değişikliklerle karakterize bir terimdir. Palpe edilebilen küçük kitlelere, mammografik olarak ise dansitelere ve kalsifikasyonlara yol açabilmesi veya meme başı akıntısı oluşturabilmesi nedeniyle meme kanserini taklit ettiğinden klinik olarak önem kazanmaktadır. Palpe edilebilen kitlenin en sık sebebi kistlerdir ve içeriğinin ince iğne aspirasyonunun ardından kitlenin kaybolması ile tanı alırlar. Kalsifikasyonlar sıklıkla kistlerde ve adenozislerde bulunurlar ve mammografik olarak şüpheli kümeleri oluştururlar. Kistik değişiklikler aynı zamanda spontan tek taraflı meme başı akıntısı ile de ilişkilidir (29). Bu bulgulara ek olarak fibrokistik değişikliklerde; memede ağrı, hassasiyet ya da gerginlik ortaya çıkabilir. Bu rahatsızlık özellikle premenstrüel dönemde (kitlenin büyüme eğilimi nedeniyle) daha sık görülür (25). Fibrokistik değişikliklerin meme dokusunda bazen normal memelerde de bulunabilen ve belki de normalin varyantları sayılabilecek çok çeşitli benign değişiklikleri kapsadığı düşünülmektedir (29). Fibrokistik değişiklikler epitelyal hiperplazi veya displazi içermediği sürece meme kanseri riskini artırmaz (25, 31).

2.3.2. Kistler

Kistler içi sıvı dolu keseler olup, içeriği şeffaf-koyu renk arası bir renkte olabilir, ancak sıklıkla kanlı değildir. Genellikle premenopozal dönemde veya hormonal tedavi alan kadınlarda görülür. Nadiren meme kanserlerinin kistik lezyonlar şeklinde belirti verebilmesi zaman zaman tanıda karışıklıklara yol açabildiğinden klinik açıdan önem

taşımaktadır. Müdahalede uygun yaklaşım kistler büyüdüğü zaman içeriğinin boşaltılmasıdır (32).

2.3.3. Memenin Fibroadenomu

Fibroadenom, üreme çağında herhangi bir yaşta görülebilmeye karşın, 30 yaş öncesi periyotta daha yaygındır. Sıklıkla birden çok sayıda ve bilateraldir. Genç kadınlarda sıklıkla palpe edilebilir bir kitle ile, ileri yaşta ise mammografik dansite veya mammografik kalsifikasyon ile saptanır (29). Genellikle mobil yuvarlak hatlı ve düzgün yüzeyli olup, çevre dokulardan kesin sınırlarla ayrılmıştır (25, 29). Boyutu 1 cm'den daha küçük çaptan, memenin büyük bir kısmını kaplayacak boyutlara ulaşabilecek şekilde değişkenlik gösterir. Fibroadenomun epiteli hormonal duyarlılığa sahiptir ve menstrual siklusun geç fazında boyutunda hafif bir artış gelişebilir. Menopoz sonrası dönemde ise sıklıkla gerileme gösterir. Stromal doku çoğunlukla yoğun olarak hyalinize hale gelir ve kalsifiye olabilir. Büyük lobüle (*popcorn*) kalsifikasyonlar karakteristik mammografik bir görünüme sahiptir, ancak küçük kümelenmiş şekildeki kalsifikasyonlar kanser ayırıcı tanısı için biyopsi gerektirir (29).

2.3.4. Duktal Ektazi

Sıklıkla 50 veya 60 yaş grubunda yer alan ve genellikle çok doğum yapan kadınlarda gelişme eğilimindedir. Periduktal mastitten farklı olarak sigara kullanımıyla ilişkisi yoktur. Hastalarda kimi zaman deride retraksiyonun eşlik ettiği, güçlkle belirlenen periareolar kitle saptanır. Periareolar bölgede ağrı ve eritem nadirdir (29). Sıklıkla yeşil-siyah renkli, koyu kıvamlı meme başı akıntısı görülür (25).

Memenin diğer benign hastalıkları arasında; akut mastit, periduktal mastit, yağ nekrozu, atipisiz proliferatif meme hastalıkları (orta derecede ya da yoğun epitelyal hiperplazi, sklerozan adenozis, kompleks sklerozan lezyonlar, papillomalar ve kompleks özelliklere sahip fibroadenomalar) ve atipik proliferatif meme hastalıkları (atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi) yer almaktadır (29).

2.4. Benign Meme Hastalıklarının Tanısında Ultrasonografinin Yeri

Meme USG'si 30 yaş altındaki kadınlarda, hamilelerde ve emziren annelerde palpe edilen anormalliklerin başlangıç görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir (33). Meme USG'si mammografik kitlelerin daha ileri nitelendirilmesi ve kuşku mamografik bulguları olan hastaların daha ayrıntılı değerlendirilmesi amacıyla da kullanılmaktadır.

USG aynı zamanda ince iğne aspirasyonu veya operasyon öncesi tel lokalizasyonu gibi girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılabilir (34).

Bilinen meme kanseri olan hastalarda ise, taranan kadınların yaklaşık %14'ünde aynı taraftaki ya da karşı taraftaki memede ek bir kanser odağının gösterilmesi nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından USG'nin tarama amaçlı kullanımını önerilmektedir (35).

Özellikle mammografik olarak dens meme varlığında, tüm memeyi tarama amaçlı olarak USG kullanılsa da; Amerikan Radyoloji Birliği tarafından, USG günümüzde araştırma alanında, bilinmeyen kitleler için tarama tetkiki olarak kabul edilmektedir (33).

Palpe edilebilen ancak mamografi ile görüntülenemeyen pek çok kitle USG ile saptanabilir. USG solid ve kistik lezyonları ayırt edebilir ve solid lezyonların sınırlarının kesin olarak belirlenmesini sağlar (29). Kistler sonografik görünümüne göre basit, komplike ve kompleks kistler olarak üçe ayrılır. Basit kistlerin duvarı düzgün ve ince olup, posterior akustik şiddetlenme gösterirler ve internal eko içermezler. Komplike kistler; kalın duvarlı, septalı ya da internal eko içeren kistlerdir. Kistlerin iç ekosunun artması proteinöz materyale, kanamaya veya enfeksiyona bağlı olabilir. USG'de bazen komplike kistler ile solid lezyonlar birbirinden ayırt edilemeyebilir. Bu durumda, lezyonun kistik yapıda olduğunun doğrulanması için zaman zaman kist aspirasyonu endikasyonu doğabilir. Kompleks kistler ise solid komponent içeren kistlerdir (36, 37).

Solid kitlelerde malign ya da benign özellikleri belirleyen çeşitli ultrasonografik ölçütler belirlenmiştir. USG'de benign solid kitlelerde; genellikle düzgün kontur, elipsoid şekil, yoğun hiperekojenite, en fazla 2 veya 3 lobülasyon, ince ekojen psödokapsül bulunur. USG'de spikülasyonun varlığı, ön-arka çapın genişliğinden fazla olması, sınırları belirsiz ya da köşeli kenar özelliği, düzensiz şekil, belirgin hipoekojenitenin varlığı, akustik gölgelenme, kalsifikasyon, duktuslara uzanım ve mikrolobülasyon ise malignite ölçütleridir (38). Kitlede tek bir malign özellik bulunsa bile, ultrasonografik anormallik benign olarak sınıflandırılmaz ve mutlaka biyopsi yapılması önerilir (39). Buna karşın bazı kanserler USG'de benign karakteristik taşıyabilirler. Medullar, kolloid ve papiller tipteki karsinomalar USG'de düzgün ve belirgin sınırlı lezyonlar şeklinde görülebilirler. Radyal skar ve yağ nekrozu gibi bazı benign lezyonlar da kanserin sonografik görünümünü taklit edebilirler (40).

2.5. Tiroid Hastalıkları İle Meme Hastalıklarının İlişkisi

Tiroid hastalıklarının benign ve malign meme hastalıkları ile ilişkili olduğunun bildirilmesine karşın, bu ilişkinin doğası halen net olarak bilinmemektedir (12). Benign meme hastalıkları sıklığının meme kanserinden çok daha fazla olmasına karşın, literatürde yer alan çalışmaların çoğunda meme kanseri ve tiroid ilişkisi araştırılmıştır (11, 41, 42). Tiroid ve meme kanseri ilişkisinde çok çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Meme kanserlerinde triiyodotironin reseptörlerinin değişen derecelerde bulunduğu ve tiroid hormon reseptör genlerinin ekspresyonunda değişikliklerin olduğunun bildirilmesi nedeniyle, tiroid hormonları ya da reseptörlerinin meme kanserinin oluşumu ve ilerlemesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer yandan, birçok neoplastik ve normal tiroid dokusunda östrojen reseptörlerinin olması nedeniyle, tiroid dokusunun östrojen sentez ve yanıtılığına sahip olabileceği bildirilmiştir (43, 44). Tiroid ve meme fonksiyonlarının örtüştüğü bir alan iyodür alımı ve kullanımınıdır. Smyth (2003) iyotun meme kanseri gelişimini inhibe etme yeteneğinin olabileceğini bildirmiştir (45). Benzer şekilde, tiroid anormallikleri varlığının meme kanserinin ilerlemesini etkileyebileceği ileri sürülmüş ve anti TPO antikoru düzeyleri yüksek hastalarda meme kanserinin prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir (46). Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmaların birçoğunda, meme kanserinde anti TPO antikoru ve otoimmün hipotiroidizm sıklığının arttığı gösterilmiştir (6-8). Daha nadiren, meme kanseri ile hipertiroidizm arasında ilişki bildiren çalışma sonuçları da bulunmaktadır (11). Çeşitli çalışmalarda, tiroid kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri sıklığının arttığı ileri sürülmüştür (9, 10). Bu bulgulardan farklı olarak Michalaki ve arkadaşları tarafından (2009) son dönemde yapılan bir çalışmada meme kanseri ile tiroid hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (47).

Meme kanserli hastalarda yapılan bu çalışmalara karşın, literatürde benign meme hastalıkları ile tiroid hastalıklarının ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. Bu alanda yapılan çeşitli çalışmalarda benign meme hastalıklarında tiroid hastalıkları sıklığının arttığı ve otoimmünite, guatr, hipotiroidizm ve hipertiroidizm gibi farklı tiroid hastalıklarının da benign meme hastalıkları ve bu hastalıkların sonlanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 6). Meme dokusunda sodyum iyodür taşıyıcı aktivitesinin gösterilmesinin ardından, meme epitelinin yaşamın belirli evrelerinde iyot alımı ve konsantrasyonu ile aktif olarak ilişkili olduğu anlaşılmıştır (48). Ayrıca iyot ve tiroid hormon replasmanının benign meme hastalıklarına sahip hastaların klinik sonlanımında düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (49).

Çeşitli çalışmalarda benign meme hastalıklarında hipotiroidizm sıklığının ve anti TPO antikoru yüksekliğinin arttığı gösterilmiştir (5, 6, 12). Benign meme hastalığına sahip hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu oranı %4-23 olarak bildirilmiştir (5, 6) Mardaleishvili ve arkadaşları tarafından (2006) yapılan bir çalışmada tiroid bezi fonksiyonunda azalma ve serum TSH düzeylerindeki artışla birlikte, fibrokistik hastalık gelişme riskinin arttığı bulunmuştur (50).

Bu bulgular doğrultusunda, bu çalışmada tiroid hastalığına sahip hastalarda meme patolojisi sıklığının arttığı hipotezi yapılmıştır. Çalışmada kapsamında, nodüler tiroid hastalığı ya da Hashimoto tiroiditi tanısı olan premenapozal dönemdeki kadınlarda benign meme patolojisi sıklığının incelenmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Grubunun Seçimi

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde 01.12.2008-01.12.2009 tarihleri arasında değerlendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 71 nodüler tiroid hastalığı olan ve 95 Hashimoto tiroiditi olan hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 166 hastaya çalışma ile ilgili aydınlatıldıklarına dair bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Bu çalışma T.C. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından 01.04.2009 tarihli, 09/84 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-50 yaş arası menopoz öncesi kadın olmak ve Hashimoto tiroiditi veya nodüler tiroit hastalığı tanısı konulup en az bir kez kontrole gelmiş olmak olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri; 50 üstü ya da 18 altı yaş grubunda yer almak, erkek cinsiyet, menapozda olmak, tanı almış meme hastalığının bulunması, böbrek ve karaciğer yetmezliğinin olması, hipertansiyon, diyabetes mellitus ya da bozulmuş açlık glukozunun olması, kronik inflamatuvar bir hastalık tanısının olması ve farklı bir endokrinolojik hastalığın bulunması olarak belirlenmiştir.

İlk değerlendirme işleminde; eğitim ya da iş durumu, medeni hali, gebelik/çocuk sayısı, tiroid hastalığı öyküsü, tanı süresi, ilaç kullanım durumu ve ailede meme ya da tiroid hastalığı öyküsüne yönelik yapılan sorgulama ile “hasta veri formu” doldurulmuştur. Bu görüşme yaklaşık 30 dakika sürmüştür. Ardından tanıya yönelik değerlendirme amacıyla TSH, sT3, sT4, anti-TPO antikor düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik 5 cc kan alınmıştır. Tüm hastalara tiroid ve meme USG’si uygulanmıştır.

3.2. Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmanın kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubuna benzer 72 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Bu gruptaki katılımcıların benzer şekilde, bilinen herhangi bir sistemik hastalığının, ilaç kullanımının olmamasına ve premenopozal dönemde olmasına dikkat edilmiştir. Kontrol grubuna çalışmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılarak, bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Kontrol grubunda sosyodemografik bilgilerin sorgulanmasının ardından, “hasta veri formu” doldurulmuştur. Tiroid patolojisinin dışlanması amacıyla TSH, sT3, sT4, anti TPO antikor düzeyleri için bir kez

5 cc kan alınmış, benzer şekilde tiroid hastalığının ekarte edilmesi amacıyla tiroid USG ve olası meme patolojisinin saptanması amacıyla meme USG işlemleri uygulanmıştır.

3.3. Biyokimyasal İşlem

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bir kez alınan 5 cc'lik kan örneklerinde; TSH, sT3, sT4, anti TPO antikor düzeylerine bakılmıştır. TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri, kemiluminometrik mikropartikül immünassay yöntemi ile Architect System İ 2000 (Abbott Diagnostics Division) cihazında ölçülmüştür. Anti TPO antikor düzeyleri kemiluminometrik immünometrik assay yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens/DPC) cihazında ölçülmüştür. Laboratuvar normal değer aralığı TSH için 0.4-4 uIU/ml, sT3 için 1.71-3.71 pg/ml, sT4 için 0.8-1.9 ng/dl ve anti TPO antikor için 0-50 IU/ml olarak alınmıştır.

3.4. Tiroid USG İşlemi

Tüm vakalara ve kontrol grubuna konvansiyonel B-mod, gri skala ultrasonografi uygulanmıştır. Konvansiyonel ultrasonografi, 10 MHz'lik lineer probu bir ultrasonografi cihazı (Logiq 5 Pro, GE Medical Systems, WI, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Her bir lob için tiroid hacmi ve nodül hacmi elipsoid formülü ile hesaplanmıştır. [Hacim (ml)= derinlik (cm) x genişlik (cm) x uzunluk x $\pi/6$] formülü ile hesaplanmıştır (51). Tiroid parankiminin ekojenitesi; diffüz homojen, hafif, orta ve ileri derecede heterojen olarak derecelendirilmiştir. Nodüler tiroidli hastalarda, ultrasonografiler sırasında tüm tiroid nodülleri tanımlanmış, lokalize edilmiş, numaralandırılmış ve çapları ölçülmüştür. Ekojeniteleri; hiperekoik solid, izoekoik solid, hipoekoik solid, karışık ekolu ve kistik olarak sınıflandırılmıştır.

USG sırasında saptanan 10 mm ve üzeri boyuttaki tüm tiroid nodüllerine aynı seansta dört kez TİİAB yapılmıştır. Tüm ultrasonografik incelemeler ve TİİAB, aynı cihaz ile ve aynı deneyimli ultrasonografist tarafından, vakaların laboratuvar tetkik sonuçları bilinmeksizin yapılmıştır.

Tüm TİİAB sitolojik incelemeleri, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, vakaların klinik ve ultrasonografik özelliklerini bilmeyen tek bir tecrübeli sitopatolog tarafından yapılmıştır.

Hashimoto tiroiditi tanısı; ultrasonografik olarak tiroid parankim ekosunun heterojen ve tiroid otoantikorlarından anti TPO antikorunun >50 IU/mL olması ile konulmuştur.

3.5. Meme USG İşlemi

Tüm hastalara memenin benign hastalıklarına yönelik meme USG tetkiki uygulanmıştır. Tüm olgular Antares USG cihazı (Siemens, Erlangen, Germany) ile 9.4 MHz probe kullanılarak taranmıştır. Hasta supin pozisyonda yatarken omzunun altına yastık konularak memenin homojen dağılması sağlanmıştır. Meme incelenirken hastanın incelenen taraftaki kolu başının arkasına doğru alınmış ve memenin dış kesimlerinin de inceleme alanına en iyi şekilde girmesi sağlanmıştır. Tüm meme ve her iki aksilla görüntülemeye dahil edilmiştir. Meme periferinden meme başına doğru radyal planda tüm alanlar taranmıştır. Lezyonlar basit kist, komplike kist, fibrokistik değişiklik, benign solid kitle, duktal ektazi olarak sınıflandırılmıştır. Bu lezyonlardan herhangi biri için birden fazla lezyonun saptandığı ultrasonografik bulgular miks lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır. Hiçbir hastada malign patoloji saptanmamıştır. Non-spesifik benign natürde lezyonu olan hastalara 3 ay sonra USG kontrolü önerilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmasında ve hasta grubunun kendi içindeki karşılaştırmalarında kategorik veriler için Ki-Kare ve Fisher-exact testi, ölçümle belirtilen verilerde normal dağılım gösteren veriler için Student's t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi; Kontrol, nodüler tiroid ve Hashimoto tiroiditli gruplarının karşılaştırmalarında kategorik veriler için Ki-Kare, ölçümle belirtilen verilerde normal dağılım gösteren veriler için Tek yönlü varyans analizi, göstermeyenler için Kruskal-Wallis Varyans analizi kullanılmıştır. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sayı ve yüzde, ölçümle belirtilen verilerde aritmetik ortalama±standart sapma kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 72 sağlıklı kontrol ile 71 nodüler tiroid hastalığı olan ve 95 hashimoto tiroiditi olan hasta değerlendirilmiştir. Katılımcıların tümünü premenopozal dönemdeki kadın hastalar oluşturmuştur. Nodüler tiroid grubunda yer alan 19-49 yaş aralığındaki hastaların yaş ortalaması 35.59 ± 10.36 'dır. Yaş aralığı benzer şekilde 19-49 olan Hashimoto tiroiditli hastaların yaş ortalaması 37.66 ± 8.41 'dir. Aynı yaş aralığına sahip kontrol grubunun yaş ortalaması ise 32.59 ± 7.32 'dir. Üç grup arasında yaş ortalaması yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Nodüler tiroid tanılı hastaların ortalama tanı süresi 49.46 ± 38.79 (3-120 ay; ortanca 36.0) ay olarak saptanmıştır. Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda ise ortalama tanı süresi 58.37 ± 49.33 (2-240; ortanca 42.0) aydır. Nodüler tiroid tanılı hastaların 40'ı (%56.3) tanısız görüşme değerlendirmesinde yeni tanı alan hastalarken, bu sayı Hashimoto tiroiditli hastalarda 24 (%25.3) olarak belirlenmiştir.

Nodüler tiroid hastalığı olan hastaların 5'inin (%7), Hashimoto tiroiditli hastaların ise 56'sının (%58.9) değerlendirme sırasında hipotiroidizme yönelik ilaç kullandığı saptanmıştır. Ortalama ilaç kullanma süresi nodüler tiroid tanısı olan hastalarda 44.40 ± 37.85 (6-96) ay, Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda 51.53 ± 41.53 (1-120) ay olarak belirlenmiştir.

Katılımcılar ailelerinde benign ve malign meme hastalığı öyküsü yönünden sorgulandığında; nodüler tiroid tanısı olan hastaların %1.4'ünün ($n=1$), Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların %7.4'ünün ($n=7$) ailesinde benign meme hastalığı öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde benign meme hastalığına dair aile öyküsü saptanmamıştır. Nodüler tiroid tanılı hastaların %5.6'sının ($n=4$), Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların %8.4'ünün ($n=8$), kontrol grubunun %4.2'sinin ($n=3$) ailesinde ise malign meme hastalığı öyküsü saptanmıştır Üç grup arasında benign ve malign meme hastalığı sıklığı Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre Hashimoto tiroiditli hastaların ailesinde benign ve malign meme patolojisi sıklığının diğer iki gruptan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Nodüler tiroid tanılı hasta grubu ile kontrol grubu arasında benign ve malign meme patolojisi sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma gruplarında TSH ortalama değerleri ve katılımcıların laboratuvar normal değer aralığına göre (0.4-4 uIU/ml) dağılımları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çalışma gruplarında TSH ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve katılımcıların TSH referans aralığına göre dağılımları

	TSH (uIU/ml)			
	Ort ± ss*	<0.4 Sayı (%)	0.4-4 Sayı (%)	>4 Sayı (%)
Nodüler Tiroid	1.78±1.38	2 (2.8)	67 (94.4)	2 (2.8)
Hashimoto Tiroiditi	8.76±26.38	3 (3.2)	57 (60)	35 (36.8)
Kontrol Grubu	1.71±1.03	1 (1.4)	69 (95.8)	2 (2.8)
P	<0.01		<0.01	

*ortalama ± standart sapma

Nodüler tiroid ya da Hashimoto tiroiditi olan hasta grupları ve kontrol grubunda TSH düzeyleri ve katılımcıların laboratuvar normal değer aralığına göre dağılımları Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre Hashimoto tiroiditi olan grupta TSH düzeyinin, nodüler tiroidli hasta grubu ve kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Hashimoto tiroiditi olan grupta TSH düzeyi >4 uIU/ml olan hasta sayısı diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.01$). Nodüler tiroidli hasta grubu ve kontrol grupları arasında TSH düzeyleri ve laboratuvar normal değer aralığına göre dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

sT3 ortalama değerleri nodüler tiroidi ve Hashimoto tiroiditi olan grupta hasta gruplarında sırasıyla 2.72 ± 0.64 ve 2.60 ± 0.65 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda sT3 düzeyi 2.95 ± 0.47 'dir. sT4 ortalama değerleri nodüler tiroidli hasta grubunda 1.12 ± 0.29 ve Hashimoto tiroiditli hasta grubunda 1.16 ± 1.28 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda sT4 düzeyi 1.12 ± 0.16 'dir. Ki Kare testi sonuçlarına göre; katılımcıların sT3 laboratuvar normal değer aralığına ($1.71-3.71$ pg/ml) göre dağılımları açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamış ($p>0.05$); Hashimoto tiroiditli hasta grubunda referans aralığının ($0.8-1.9$ ng/dl) altında sT4 düzeyine sahip hasta sayısının ($n=13$), nodüler tiroid grubundan ($n=1$) ve kontrol grubundan ($n=0$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

Nodüler tiroidi veya Hashimoto tiroiditi grupları ve kontrol grubunda tiroid hacminin ortalama değerleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çalışma gruplarında tiroid hacminin ortalama değerleri

	Nodüler Tiroid	Hashimoto Tiroiditi	Kontrol Grubu
	ort ± ss*	ort ± ss*	ort ± ss*
Tiroid Hacmi (ml)	14.37±7.82	10.78± 4.68	10.50±3.03

*ortalama ± standart sapma

Nodüler tiroid grubu ile kontrol grubu ve Hashimoto tiroiditi grubu ile kontrol grubu arasında tiroid hacimleri Tek Yönlü Anova testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre; nodüler tiroidli hasta grubunda tiroid ortalama hacminin, kontrol grubundan ve Hashimoto tiroiditi grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Hashimoto tiroiditi grubu ve kontrol grubu arasında ortalama tiroid hacmi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Katılımcıların tiroid parankiminin ekojenitesine göre dağılımları tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Çalışma gruplarında tiroid parankiminin ekojenitesine göre dağılım

EKO	Nodüler Tiroid Sayı (%)	Hashimoto Tiroiditi Sayı (%)	Kontrol Grubu Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Homojen	58 (82.9)	0 (0)	69(95.8)	127 (53.6)
Hafif Heterojen	10 (14.3)	20 (21.1)	3 (4.2)	33 (13.9)
Orta Heterojen	2 (2.9)	38 (40)	0 (0)	40 (16.9)
İleri Heterojen	0 (0)	37 (38.9)	0 (0)	37 (15.6)
Toplam	70 (100)	95 (100)	72 (100)	237 (100)

Ki Kare Testi sonuçlarına göre; Hashimoto tiroiditi grubunda hafif, orta ya da ileri derecede heterojen olarak derecelendirilen tiroid parankim ekojenitesinin, nodüler tiroid grubu ve kontrol gruplarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Nodüler tiroid ve kontrol grupları arasında parankim ekojenitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Nodüler tiroid tanılı hasta grubunun %29.6’sında ($n=21$), Hashimoto tiroiditi grubunun %9.5’inde ($n=9$) nodüllere TİİAB uygulanmıştır. TİİAB uygulanan tüm hastalarda sitoloji sonucu benign olarak saptanmıştır.

Katılımcılarda, meme USG ile belirlenen meme hastalıklarının dağılımları tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4:Çalışma gruplarında benign meme hastalığı sıklığının dağılımı

	Benign Meme Hastalığı						Yok Sayı(%)
	Var Sayı (%)						
	Basit Kist	Komplike Kist	Fibrokistik Değişiklik	Solid Kitle	Duktal Ektazi	Miks Lezyonlar	
Nodüler Tiroid	23 (32.4)	0 (0)	8 (11.3)	2 (2.8)	2 (2.8)	4 (5.6)	32 (45.1)
Hashimoto Tiroiditi	19 (20)	2 (2.1)	11 (11.6)	5 (5.3)	3 (3.2)	5 (5.3)	50 (52.6)
Kontrol Grubu	11 (15.3)	0 (0)	4 (5.6)	2 (2.8)	3 (4.2)	1 (1.4)	51 (70.8)

Nodüler tiroid grubu ve kontrol grupları arasında ve Hashimoto tiroiditi grubu ve kontrol grubu arasında benign meme hastalığının sıklığı Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nodüler tiroid grubunun %55.7’sinde (n=39), Hashimoto tiroiditi grubunun %47.4’ünde (n=45) ve kontrol grubunun %29.2’sinde (n=21) benign meme hastalığı saptanmıştır. Nodüler tiroid grubunda ($p<0.01$) ve Hashimoto tiroiditi grubunda ($p<0.01$) benign meme hastalığı sıklığının kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Benign meme hastalıkları; basit kist, komplike kist, fibrokistik değişiklik, solid kitle, duktal ektazi ve miks lezyonlar olarak kategorize edildiğinde; nodüler tiroid grubunda basit kist, fibrokistik değişiklik ve miks lezyon sıklığının kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıntılı olarak kategorize edildiğinde Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu arasında saptanan farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol ve hasta gruplarında klinik ya da subklinik hipotiroidizm (TSH>4 uIU/ml) sıklığı benign meme hastalığı bulunan (n=105) katılımcılarda %15.2 (n=16), benign meme hastalığı bulunmayan (n=132) katılımcılarda %17.4 (n=23) olarak saptanmıştır. Benign meme hastalığı bulunan ve bulunmayan katılımcılar arasında hipotiroidizm sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sadece hasta grubu (Hashimoto tiroiditli ve nodüler tiroidli gruplar) değerlendirildiğinde; klinik ya da subklinik hipotiroidizm (TSH>4 uIU/ml) sıklığı benign meme hastalığı bulunan (n=84) katılımcılarda %19 (n=16), benign meme hastalığı bulunmayan (n=82) katılımcılarda %25.6 (n=21) olarak saptanmıştır. Hashimoto tiroiditli ve nodüler tiroidli hasta gruplarında benign meme hastalığı bulunan ve bulunmayan hastalar arasında hipotiroidizm sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Benign meme hastalığı ile TSH, sT3 ve sT4 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Tüm çalışma grupları dahil edildiğinde (Hashimoto tiroiditli ve nodüler tiroidli hasta grupları ve kontrol grubu) benign meme hastalığı bulunan katılımcıların %31.4'ünün (n=33), benign meme hastalığı bulunmayan katılımcıların %21.1'inin (n=28) hipotiroidizme yönelik ilaç kullanan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. İki grup arasında ilaç kullanma sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Sadece hasta grupları içinde benign meme hastalığı bulunan katılımcıların %39.3'ü (n=33), benign meme hastalığı bulunmayan katılımcıların %34.1'i (n=28) hipotiroidizme yönelik ilaç kullanan hastalardan oluşmuştur. Hasta gruplarında benign meme hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında ilaç kullanma sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Çalışmada Hashimoto tiroiditli ve nodüler tiroidli hasta gruplarında yer alan, benign meme hastalığı olan hastalarda anti TPO antikor pozitifliği oranı % 46.4 (n=39) iken, bu oran benign meme hastalığı olmayan hastalarda % 50 (n=41) olarak saptanmıştır. Hasta gruplarında benign meme hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında anti TPO antikor pozitifliği yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Nodüler tiroid hastalıkları ve otoimmün tiroid hastalıkları yaygın olarak görülen endokrinolojik bozukluklar arasında yer almaktadır. Bu hastalıklar, özellikle fonksiyonel bozulmanın eşlik ettiği durumlarda, kardiyak, metabolik, nörolojik, gastrointestinal sistem ve üreme sistemini içeren çeşitli belirtilerle ilişkili olabilmektedir (52, 53). Fonksiyonel bozulmadan bağımsız olarak, bazı tiroid hastalıklarında diğer sistemik hastalıklar daha sık görülebilmektedir. Bunun en bilinen örneği, otoimmün tiroid hastalıklarında birçok otoimmün hastalığın sıklığında görülen artıştır (54). Ancak, çeşitli çalışmalarda meme hastalıkları gibi otoimmün olmayan hastalıkların da tiroid hastalıkları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (5, 6).

Tiroid ve benign meme hastalıkları ilişkisini araştıran çalışmalarda sıklıkla, meme hastalığına sahip hastalarda tiroid fonksiyonları araştırılmıştır (5, 55). Macfarlane ve arkadaşları tarafından (1980) yapılan bir çalışmada, bozulmuş tiroid fonksiyonunun en sensitif göstergesi olan TSH düzeylerinin, benign meme hastalığına sahip hastalarda malign meme hastalığı olanlardan ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (55). Ardından Adamopoulos ve arkadaşları (1986) tarafından yapılan bir çalışmada benign meme hastalığı veya meme kanseri olan hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kistik meme hastalıklı hastaların %13'ünde serum TSH değerlerinin, %23'ünde ise sT3 değerlerinin normal aralığın dışında olduğu; bu hastaların %63'ünün yüksek TSH düzeylerine ve %71'inin düşük sT3 değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Hastaların %9.1'inde ise anti TPO antikor pozitifliği saptanmıştır (5). Benzer bir çalışmada fibrokistik hastalıklı hastalarda sT4 konsantrasyonlarının daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (56). Mardaleishvili ve arkadaşları (2006) tiroid bezi fonksiyonunda azalma ve serum TSH düzeylerindeki artışın, fibrokistik hastalık gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (50). Bu çalışmaların sonuçları benign meme hastalıklı hastalarda hipotiroidizm sıklığının arttığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak farklı bir çalışmada benign meme hastalıklarının, tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerle ilişkisi desteklenmemiştir (57).

Peters ve arkadaşları tarafından (1985) yapılan çalışma, benign meme hastalıklı hastalarda tiroid hormonlarının meme belirtileri üzerindeki etkisinin araştırılması nedeniyle diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Peters ve arkadaşlarının (1985) çalışmasında benign meme hastalığına sahip hastalara tiroid hormon tedavisi verilerek, tiroid

hormonlarının siklik mastodini ve eşlik eden galaktore üzerindeki etkisi ve tedavi öncesi ve sonrasında tirotropin salgılatan hormona (TRH) prolaktin yanıtı araştırılmıştır. Tiroid hormon tedavisi sırasında benign meme hastalıklı hastalarda TRH ile uyarılmış prolaktin yanıtındaki artışın %50 kadar gerilediği ve kontrol grubunun düzeylerine ulaştığı, buna karşın kontrol grubunun yanıtlarındaki azalmanın anlamlı olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların çoğunda tiroid hormonlarının mastodini yönünden yararlıyken, galaktore üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (58).

Son dönemde yapılan iki geniş kapsamlı çalışmada daha önceki çalışmalara benzer şekilde benign meme hastalıklarında tiroid fonksiyonları ve otoimmünite sıklığı araştırılmıştır (6, 12). Bhargav ve arkadaşları tarafından (2009) yapılan çalışmada benign meme hastalığı (mastalji, meme başı akıntısı veya kitle) olan hastaların %23'ünde hipotiroidizm (serum TSH düzeyi >5 mIU/l) saptanmıştır. Özellikle, meme başı akıntısı saptanan hastalarda hipotiroidizm sıklığının (%36.8), mastalji (%23) ve memede kitlesi (%17.4) olan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hipotiroidizm saptanan kadınların %53'ünde ise yüksek anti TPO antikor titresi saptanmıştır. Aynı çalışmada hipotiroidizm saptanan ve tiroksin tedavisi başlanan hastaların %83'ünde benign meme hastalığı belirtilerinin anlamlı olarak azaldığı, özellikle mastalji ve meme başı akıntısı olan hastaların, tiroksin tedavisi olmaksızın ötiroid olan hastalardan daha iyi sonlanıma sahip olduğu gösterilmiştir (12). Benzer bir çalışmada ise Giustarini ve arkadaşları (2006) benign meme hastalıklı hastalarda anti TPO antikor pozitifliğinin (%20'sinde), kontrol grubundan (%8) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ultrasonografik değerlendirmede kontrol grubunun %2'sinde fokal hipoekojenite saptanırken, benign meme hastalığı olan hastaların %28'inde diffüz hipoekojenite saptanmış; bu hastaların %36'sında tiroid otoimmünitesine yönelik bulgular elde edilmiş, %4'ünde hipotiroidizm bildirilmiştir (6). Bu iki çalışmada benign meme hastalıkları ile hipotiroidizm ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki vurgulanmıştır (6, 12).

Literatürde yer alan ve benign meme hastalıklı hastalarda tiroid fonksiyonlarının araştırıldığı diğer çalışmalardan farklı olarak (5, 6, 12, 55) bu tez çalışmasında, nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda benign meme hastalıklarının sıklığı araştırılmıştır. Tiroid hastalıkları ve benign meme hastalıkları arasındaki ilişkiyi destekler şekilde, nodüler tiroidli hastalarda (%55.7) ve Hashimoto tiroiditli hastalarda (%47.4) benign meme hastalığı sıklığının kontrol grubundan (%29.2) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Benign meme hastalıkları içinde en sık olarak basit kist saptanmış, bunu fibrokistik değişiklik, benign solid kitle, duktal ektazi ve komplike kist izlemiştir.

Birden fazla ultrasonografik bulgunun yer aldığı durumlar miks lezyonlar olarak değerlendirilmiştir. Ayrıntılı analizde, nodüler tiroid hastalarında basit kist, fibrokistik değişiklik ve miks lezyonların kontrol grubundan daha yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır. Hashimoto tiroiditli hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ayrıntılı analizde özellikle basit kist, fibrokistik değişiklik, solid kitle ve miks lezyon sıklığının kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditinde benign meme hastalıkları sıklığının arttığını göstermesi yönünden önemlidir. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamış olmasından dolayı bu bulguların karşılaştırılması yapılamamıştır.

Çalışma kapsamında tüm çalışma grupları dahil edildiğinde, benign meme hastalıkları ve hipotiroidizm arasında anlamlı ilişkinin saptandığı daha önceki çalışmalardan (5, 12, 55, 56) farklı olarak, benign meme hastalığı bulunan (%15.2) ve bulunmayan (%17.4) katılımcılar arasında hipotiroidizm sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sadece Hashimoto tiroiditli ve nodüler tiroidli hasta grupları değerlendirildiğinde de benzer şekilde hipotiroidizm sıklığı açısından benign meme hastalıklı hastalarda (%19) ve benign meme hastalığı olmayan hastalarda (%25.6) anlamlı fark yoktur. Bu çalışmada benign meme hastalığı bulunan hastaların %31.4'ü ilaç kullanan hastalardan oluşmuş, bu oran benign meme hastalığı bulunmayan hastalarda %21.1 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, benign meme hastalıklarında hipotiroidizm sıklığında artışın bildirildiği daha önceki çalışmaların bir çoğunda değerlendirme sırasında tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir (6, 12, 55). Adamopoulos ve arkadaşlarının (1986) çalışmasında benign meme hastalıklı hastaların %8.2'si, kontrol grubunun %5'i tiroksin tedavisi alan hastalardan oluşmuştur (5). Bu tez çalışmasına ise bilinen tiroid hastalığı olan hasta gruplarının dahil edilmesinden dolayı, hipotiroidizm tedavisine yönelik ilaç kullanma oranının diğer çalışmalardan çok daha yüksek olmasının, tiroid fonksiyonuna yönelik sonuçları etkilediği düşünülmüştür. Yine de, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, benign meme hastalığı bulunan hastalarda ilaç kullanma oranının, benign meme hastalığı bulunmayan hastalardan daha yüksek olması dikkat çekici bir bulgudur.

Bu tez çalışmasında, benign meme hastalıklarında anti TPO antikor pozitifliğinde artış saptanan diğer çalışmalardan (5, 6, 12) farklı olarak, anti TPO antikor pozitifliği ile benign meme hastalıkları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalarda benign meme hastalığı olan ve bilinen tiroid hastalığı olmayan hastalarda anti TPO antikor sıklığı % 9.1-20 arasında değişen oranlarda iken, bu oran kontrol gruplarında %1.7-8

arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5, 6, 12). Bu tez çalışmasında Hashimoto tiroiditli ve nodüler tiroidli hasta gruplarında yer alan ve benign meme hastalığı olan hastalarda anti TPO antikor pozitifliği oranı % 46.4. iken, bu oran benign meme hastalığı olmayan hastalarda % 50 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda meme hastalığı olan hastalarda tiroid fonksiyonları ve otoantikorlarının araştırılmasına karşın, bu çalışmanın bilinen tiroid hastalığı olan hastalardan oluşması nedeniyle anti TPO antikor pozitifliği oranı daha yüksektir ve bu durum bulguların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Yine de çalışmada benign meme hastalıklarının anti TPO antikor pozitifliği ile direkt bir ilişkisi saptanmamıştır

Tiroid ve benign meme hastalıkları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla, benign meme hastalıklarında tiroid otoimmünitesi ve fonksiyonlarının araştırıldığı diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada tiroid hastalıklarında benign meme patolojisi sıklığının araştırılması nedeniyle, çalışmanın literatüre bu anlamda yenilik getirdiği düşünülmektedir. Çalışmada nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditinde benign meme hastalıkları sıklığının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Benign meme hastalığı saptanan hastalarda tiroid fonksiyonları ve otoimmünitesi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Olguların büyük bir kısmının hipotiroidizme yönelik ilaç kullanması tiroid fonksiyonlarına yönelik bulguların yorumunu güçleştirmiştir. Bu alanda daha geniş örneklem grubunda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Birçok ileriye dönük çalışmada meme hastalıkları ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiye dair kanıtlar sağlanmıştır. Ancak bu ilişkinin nedeni halen net olarak bilinmemektedir.

Tiroid ve benign meme hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, benign meme hastalıkları olan hastalarda tiroid fonksiyonları ve otoimmünitesi araştırılmıştır.

Bu çalışmada ise nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda benign meme hastalıklarının sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışma dizaynına sahip benzer bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmada nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda benign meme hastalıkları sıklığının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Nodüler tiroid hastalarında basit kist, fibrokistik değişiklik ve miks lezyonların kontrol grubundan daha yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditli hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, özellikle basit kist, fibrokistik değişiklik, solid kitle ve miks lezyon sıklığının kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Benign meme hastalığı saptanan hastalarda tiroid fonksiyonları ve anti TPO antikör yüksekliği ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Nodüler tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroiditi ile benign meme hastalıkları arasında saptanan ilişkiye dair bu çalışma bulgusu, tiroid hastalıklarında meme patolojisi, benign ve malign meme hastalıklarında da tiroid patolojisi yönünden tarama yapılması gerekliliğini ortaya koyması yönünden önem taşımaktadır.

Böylece bu hastalıkların erken tanısının sağlanabilmesi, kapsamlı müdahalelerin yapılabilmesi ve gerekli önlemlerin alınabilmesi mümkün olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Larsen PR, Davies TF, Hay LD. The thyroid gland. Williams textbook of endocrinology (Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds). 9th edition. Philadelphia, WB Saunders company, 389-515, 1998.
2. Koloğlu S, Erdoğan G. Endokrinolojiye giriş ve metabolizma kavramı. Koloğlu endokrinoloji, temel ve klinik (Erdoğan G, ed). İkinci baskı. Ankara, MN medikal & Nobel, 3-20, 2005.
3. Demers LM. Thyroid disease: pathophysiology and diagnosis. Clin Lab Med 24:19-28, 2004.
4. Arain SA, Shah MH, Meo SA, Jamal Q. Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study. Saudi Medical Journal 24(2): 174-178, 2003;
5. Adamopoulos DA, Vassilaros S, Kapolla N, Papadiamantis J, Georgiakodis F, Michalakis A. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy. Cancer 57:125-128, 1986.
6. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, Giani C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. Eur J Endocrinol 154: 645-649, 2006.
7. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, Cecchetti D, Martino E, Pinchera A. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. Journal of clinical endocrinology and metabolism 81: 990-994, 1996.
8. Smyth PPA, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermot EWN, Smith DF, O'Higgings NJ. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. Journal of clinical endocrinology and metabolism 83: 2711-2716, 1998.
9. Vassilopoulou-Sellin R, Palmer L, Taylor S, Cooksley CS. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. Cancer 85: 696-705, 1999
10. Chen AY, Levy L, Goespfert H, Brown BW, Spitz MR. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. Cancer 92: 225-231, 2001.
11. Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, Brentani MM, Nogueira CR. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. Braz J Med Biol Res 38: 761-765, 2005.
12. Bhargav PRK, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. World J Surg 33: 2087-2093, 2009.
13. Erdoğan G. Nodüler guatr ve tiroid neoplazileri. Koloğlu endokrinoloji, temel ve klinik (Erdoğan G, ed). İkinci baskı. Ankara, MN medikal & Nobel, 242-258, 2005.
14. Turnbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley Evans J, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol 7: 481-93, 1977.
15. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of fifteen year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 69: 537-40, 1968.
16. Brander A, Viikinkowski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a rondon adult population. Radiology 181: 683-7, 1991.
17. Ezzat S, Sarti DA, CAin DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Ann Intern Med 154: 1838-40, 1994.

18. Wilhelm SM, Robinson BA, Krishnamurthi SS, Reynolds HL. Evaluation and management of incidental thyroid nodules in patients with another primary malignancy. *Surgery* 142:581-7, 2007.
19. Güllü S. Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. *Koloğlu endokrinoloji, temel ve klinik* (Erdoğan G, ed). İkinci baskı. Ankara, MN medikal & Nobel, 173-199, 2005.
20. Lee HK, Hur MH, Ahn SM. Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. *Yonsei Medical Journal* 44(6): 1040-1044, 2003.
21. Seya A, Oeda T, Terano T, Omura M, Tahara K, Nishikawa T, Tamura Y, Yoshida S. Comparative studies on fine-needle aspiration cytology with ultrasound scanning in the assessment of thyroid nodule. *Jpn J Med* 29(5):478-480, 1990.
22. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders-an update. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 20 (1): 9-17, 2005.
23. Başkal N. Kronik tiroiditler. *Koloğlu endokrinoloji, temel ve klinik* (Erdoğan G, ed). İkinci baskı. Ankara, MN medikal & Nobel, 270-284, 2005.
24. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 1 Suppl 2: 205- 11, 2003
25. GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Memenin selim (iyi huylu) hastalıkları. Erişim: (www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/kadindoğum/meme6.html). Erişim tarihi: 26.11.2009
26. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation and outcome. *Ann Intern Med* 130:651-657, 1999.
27. Dawson C, Armstrong MW, Michaels J, Faber RG. Breast disease and the general surgeon. II. Effect of audit on the referral of patients with breast problems. *Ann R Coll Surg Engl* 75: 83-86, 1993.
28. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev* 19:310-327, 1997.
29. Lester SC. The breast. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds). 7th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 1119-1154, 2005.
30. Santen RJ, Mansel R, Benign breast disorders. *N Engl J Med* 21;353(3):275-85. 2005.
31. Atacan İ. Meme muayenesi ve Hastalıkları. Erişim: (<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ailehekimligi/dosyalar/mememuayenesivehastalıkları.ppt>). Erişim tarihi: 26.11.2009.
32. Müslümanoğlu M. Benign meme hastalıkları (2009). Erişim: (<http://muslumanoglu.com>). Erişim tarihi: 26.11. 2009.
33. American institute of ultrasound in medicine. AIUM standard for the performance of breast ultrasound examination. Laurel, MD. American Institute of Ultrasound in Medicine, 2002.
34. Mehta T. Current usus of ultrasound in the evaluation of breast. *Radiol Clin North Am* 41: 841-856, 2003.
35. Berg W, Gilbreath P. Multicentric and multifocal cancer: Whole breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 214:59-66, 2000.
36. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging. mammography, sonography, magnetic resonance imaging and interventional procedures. 2nd Ed. Stuttgart-New York, Thieme, 2001

37. Kopans DB. Imaging-guided needle placement for biopsy and the preoperative localization of clinically occult lesions. *Breast imaging*. 2nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 637-720,1998.
38. Stavros TA, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196:123-134, 1995.
39. Stavros TA. Sonographic evaluation of solid breast nodules. Syllabus: Advancements in breast imaging. Lenox Hill Hospital, New York, NY,1-23, 2003.
40. Baskin B, Hadar O, Tashman S, Vitiello S, Zalasins S. Sonographic diagnosis of breast cancer. *Breast cancer* (Roses DF, ed). Second edition. Philadelphia, Elsevier Churchill Living-stone, 2005.
41. Shering SG, Zbar AP, Moriarty M, McDermott EW, O'Higgins NJ, Smyth PP. Thyroid disorders and breast cancer *Eur J Cancer Prev* 5: 504-506, 1996.
42. Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, Bevers T, Strom S, Patangan M, Hsu L, Krishnamurthy S, Theriault RL, Hortobagyi GN. Thyroid hormone and breast carcinoma: primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer* 103 (6): 1122-1128, 2005.
43. Silva JM, Dominguez G, Gonzalez-Sancho JM, Garcia JM, Silva J, Garcia-Andrade C, Navarro A, Munoz A, Bonilla F. Expression of thyroid hormone receptor/erb A genes is altered in human breast cancer. *Oncogene* 21:4307-4316, 2002.
44. Dalla Vale L, Ramina A, Vianello S, Fassina A, Belverdere P, Colombo L. Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3702-3709, 1998.
45. Smyth PPA. The thyroid, iodine and breast cancer. *Breast Cancer Res* 5: 235-238, 2003.
46. Smyth PPA, Kilbane MT, Murray MJ, Mc Dermott EWM, Smith DF, O'Higgins NJ. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume and outcome in breast cancer. *Clin Endocr Metab* 83: 2711-2716, 1988.
47. Michalaki V, Kondi-Pafiti A, Gennatas S, Antoniou A, Primetis H, Gennatas C. Breast cancer in association with thyroid disorders. *J BUON* 14(3): 425-8, 2009.
48. Venturi S. Is there a role for iodine in breast diseases? *Breast* 10:379-382, 2001.
49. Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP. Iosine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg* 36:453-460, 1993.
50. Mardaleishvili KG, Nemsadze GG, Metreveli DS, Roinishvili TL. About correlation of dysfunction of the thyroid gland with fibrocystic diseases in women. *Georgian Med News* 140: 30-2, 2006.
51. Brunn J,Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric Analysis of Thyroid Lobes by Realtime Ultrasound. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 106: 1338-1340, 1981.
52. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease:scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291:228-238, 2004.
53. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 8:457-469, 2002.
54. Jiskra J, Limanova Z, Vanickov Z, Konca P. IgA and IgG antigliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune

- thyroid disease and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res* 52:79-88, 2003.
55. Macfarlane IA, Robinson EL, Bush H, Durning P, Howat JMT, Beardwell CG, Shalet SM. Thyroid function in patients with benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* 41: 478-480, 1980.
 56. Zych F, Mizia-Stec K, Mucha Z, Zych-Twardowska E. Fibrocystic disease of breast and pituitary-thyroid axis function. *Pol Merkur Lekarski* 1(4): 227-228, 1996.
 57. Pavic Z, Pavic S. Thyroid function and menopausal status in benign and malignant breast diseases. *Med Pregl* 48 (7-8): 231-233, 1995.
 58. Peters F, Pickardt CR, Breckwoldt M. Thyroid hormone in benign breast disease. Normolization of exaggerated prolactin responsiveness to thyrotropin-releasing hormone. *Cancer* 56 (5): 1082-5,1985.