



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**25 HİDROKSİ VİTAMİN D3 ve TİROİD ANTİKORLARININ TİROİD
BENİGN-MALİGN NEOPLAZMLARIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Osman EKİNCİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Saliha YILDIZ

VAN-2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**25 HİDROKSİ VİTAMİN D3 ve TİROİD ANTİKORLARININ TİROİDBENİGN-
MALİGN NEOPLAZMLARIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Osman EKİNCİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Saliha YILDIZ

VAN

2018

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../...

ÖNSÖZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Saliha YILDIZ'a, eğitim süresince ve yaptığım çalışmalarında her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan Sayın hocalarım; Prof. Dr. Cengiz DEMİR'e, Prof. Dr. Mehmet ASLAN'a, Doç. Dr. Yasemin Usul SOYORAL'a, Doç. Dr. Rıfık ÜÇLER'e, Yrd. Doç. Dr. Ömer EKİNCİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Nurhan Ö. Kalkan'a en içten dileklerle teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Murat ALAY, Uzm. Dr. Erkan BİLEN, çok değerli asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları yardımcı sağlık çalışanlarına, sekreter ve personel arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim. Yine bu süreç içerisinde desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Osman EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Anatomisi.....	3
2.2. Tiroid Hastalıkları.....	4
2.2.1. Tiroidin Nonneoplastik Lezyonları	4
2.2.1.1. Nodüler hiperplazi (Adenomatöz guatr, Nodüler guatr)	4
2.2.1.2. Hashimoto tiroiditi.....	8
2.2.2. Tiroidin Neoplastik Lezyonları	11
2.2.3. Tiroidin Benign tümörleri	12
2.2.3.1. Folliküler adenom.....	12
2.2.4. Tiroidin Malign Tümörleri	12
2.2.4.1. Tiroid kanseri.....	12
2.3. D Vitamini	26
2.3.1. D Vitamini kaynakları ve metabolizması.....	27
2.3.2. D vitamini metabolizmasının kontrolü.....	32
2.3.3. D vitamini eksikliği.....	34
2.3.4. D vitamini ve kanser	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. İstatistiksel İncelemeler	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
ÖZET	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	68

KISALTMALAR

1,25(OH)₂D₃	: 1,25-dihidroksikolekalsiferol
24,25(OH)₂D₃	: 24,25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D₃	: 25-hidroksikolekalsiferol
ABD	: Amerika birleşik devletleri
AJCC	: American joint committee on cancer
AntiTG	: Antitiroglobülin antikor
AntiTPO	: Antitiroid peroksidaz antikor
ark.	: Arkadaşları
ATK	: Anaplastik tiroid kanseri
ATP	: Adenozintrifosfat
AUS	: Önemi belirsiz atipi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA	: Karbonhidrat antijen
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CagA	: Cytotoxin n-associated gene A
CEA	: Karsino embriyonik antijen
Cl	: Klor
CRP	: C reaktif protein
DBP	: Vitamin D bağlayan protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTK	: Diferansiye tiroid kanseri
DVR	: D Vitamin reseptörü
D₃	: Kolekalsiferol
D₂	: Ergokalsiferol
EGF	: Epidermal growth faktor
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptör
FDG-PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
FGF-23	: Fibroblast growth factor-23
FLUS	: Önemi belirsiz foliküler lezyon
FTK	: Foliküler tiroid kanseri

HT	: Hashimoto tiroiditi
HCV	: Hepatit C virüsü
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KBP	: Ca bağlayan protein
K-RAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf nodu
MNG	: Multi nodüler guatr
Mg	: Magnezyum
MHC	: Major histocompatibility complex
MR	: Magnetik rezonans
mRNA	: Haberci ribo nükleik asit
MTK	: Medüller tiroid kanseri
NHANES	: The national health and nutrition examination survey
NO	: Nitrik oksit
P	: Fosfor
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI	: Prostaglandin I
PTH	: Parathormon
PTK	: Papiller tiroid kanseri
RAI	: Radyo aktif iyot
RANKL	: Osteoklast diferansiye edici faktör
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Radyoterapi
RXR	: Retinoik asit X reseptörü
TG	: Tiroglobülin
TGF	: Transforming growth faktör
TK	: Tiroid kanseri
TNF- a	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TNM	: Tümör- nod- metastaz
TSH	: Tiroid stimulan hormon
UICC	: Union internationale controle cancer

UV	: Ultraviyole
USG	: Ultrasonografi
VacA	: Vacuolating cytotoxin A
VDRE	: D vitamini cevap elemanı
VEGFR	: Vasküler endotelyal growth faktör
WHO	: Dünya sađık örgütü



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Tiroidin nonneoplastik lezyonları.....	4
Tablo 2. Tiroid nodüllerinde malignite açısından yüksek ve düşük riskli gruplar	6
Tablo 3. Tiroid tümörleri	11
Tablo 4. Tiroid kanseri sınıflandırılması	13
Tablo 5. Varyant tip PTK'lerin özellikleri.....	16
Tablo 6. Tiroid kanserlerinde genetik defektler.....	18
Tablo 7. Diferansiye tiroid kanser TNM açıklamaları (AJCC kanser evreleme 7. düzenleme: 2010)	20
Tablo 8. Diferansiye tiroid kanser evrelemesi. (AJCC kanser evreleme 7. düzenleme: 2010)	21
Tablo 9. Tiroid Kanseri Risk Değerlendirme Sistemi (Amerikan tiroid derneği tiroid kanseri risk değerlendirme sistemi).....	22
Tablo 10. Multipl Endokrin Neoplazi Alt Tipleri.....	25
Tablo 11. Medüller tiroid kanser evrelemesi (AJCC kanser evreleme 7. düzenleme: 2010).....	26
Tablo 12. Bazı besinlerdeki D vitamini düzeyi	29
Tablo 13. D vitamini metabolitlerinin normal değeri	32
Tablo 14. Dvitamini düzeyini artıran ve azaltan etkenler.....	32
Tablo 15. 25(OH)D3 düzeyine göre serum vitamin D ile ilgili tanımlamalar.....	34
Tablo 16. Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	41
Tablo 17. Benign-Malign tanı ayırımına göre istatistiksel veriler	42
Tablo 18. Kategorize edilmiş D vitamini ve benign-malign neoplazm ilişkisi	42
Tablo 19. Kategorize edilmiş D vitamini ve benign-malign neoplazm alt tanıları arasındaki ilişki.....	43
Tablo 20. Patolojik tanımlara göre istatistiksel veriler	44
Tablo 21. Metastatik lenf nodu tutulumu ile D vitamini ve nodüllerin boyutu arasındaki ilişki.....	45
Tablo 22. AntiTPO ve cinsiyet arasındaki ilişki.....	45
Tablo 23. AntiTG ve cinsiyet arasındaki ilişki	45
Tablo 24. AntiTPO ile D vitamini ve nodüllerin boyutu arasındaki ilişki	46
Tablo 25. Anti TG ile D vitamini ve nodüllerin boyutu arasındaki ilişki.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid nodüllerine yaklaşım	8
Şekil 2. D vitamini metabolizmasını etkileyen faktörler.....	28
Şekil 3. D vitaminin etki mekeanizması.....	34
Şekil 4. DVR ekspresyonu ve malignite ilişkisi.....	38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi en büyük endokrin bezdir. Tiroidin primer benign neoplazmları veya neoplazm benzeri adenomatoid nodülleri sık görülürler. Belirgin tek nodüllerin yarısından fazlasının multi nodüler guatr (MNG) veya tiroidit oldukları gösterilmiştir. Adenomlar, MNG, tiroiditler, kistler, tiroid malformasyonları, fokal granüloamatöz hastalıklar gibi pek çok benign lezyon tiroid nodülü olarak ortaya çıkmaktadır (1). Tiroid nodüllerinin %5-10'u malign niteliktedir (2).

Primer tiroid kanserleri, malign tümörler arasında %1 oranındadır (3). Tiroid kanseri (TK) görülme sıklığı 9/100.000 olup kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. En sık görülen TK diferansiye tiroid (papiller tiroid kanseri, foliküler tiroid kanseri) karsinomudur (DTK) (4). Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid kanserleri içinde en sık görülenidir. Tüm tiroid malignitelerinin % 70-80'ini temsil etmektedir. Tüm tiroid tümörleri içinde de folikül epitelinde gelişen karsinomlar, endokrin sistem maligniteleri içinde en sık görülenlerdir. Ortalama tanı yaşı; papiller karsinomlar için 40-50, medüller tiroid karsinomlar için 50, az diferansiye ve indiferansiye tipler için 60 lı yaşlardır. Tiroid karsinomlarına çevresel, genetik ve hormonal faktörler sebep olmaktadır. Primer tiroid lenfomaları ve diğer nonepitelyal tümörler ise son derece nadir görülen malignitelerdir.

Tiroid kanserlerinde prognoza etki eden yaş, cinsiyet, uzak metastaz, lenf nodu metastazı, histolojik alt tip, primer tümör boyutu, multisentrite gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Yetmişli yıllardan bu yana TK görülme sıklığı 2-3 kat artmakla birlikte TK nedenleri hakkında bilgimiz çok sınırlıdır. Sadece iyonize radyasyonun TK'ne neden olduğu net olarak bilinmektedir (5).

Antitiroglobülin antikor (antiTG) pozitifliği ile tiroid karsinomu arasında ilişkiyi (OR, 1.61) ilk kez Kim ve ark yayınlamıştır (6). Sonraki çalışmalarda antiTG pozitifliği ve TK arasındaki ilişkinin zayıf olduğu belirtilmektedir (7). Farklı bir çalışmada antiTG ve antitiroid peroksidaz antikor (antiTPO) durumunun kanser riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmektedir (8).

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Dünya genelinde 100.000 kişi başına 30-150 insidansa sahiptir. Kadınlarda çarpıcı olarak

yüksek orandadır (5-20: 1). Çeşitli cerrahi çalışmalarda tiroid nodülü olan HT'li veya HT'siz hastalarda malignite riskinin değişmediği bildirilmektedir (9-10).

Yayınlanan bir derlemede (2012); ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılan popülasyonda HT ve PTK arasında ilişki olmadığı, HT'li hastalarda PTK prevalansının %1.2 olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık tiroidektomi sonrası yapılan histolojik değerlendirmede HT tanılı hastalarda PTK prevalansı %27.56 ve ortalama risk oranı 1.59 olarak saptanmıştır (11).

Geniş bir cerrahi hasta dizisinde (8524 hasta); HT tanılı hastalarda yüksek PTK sıklığı (%29.4), HT tanısı olmayan hastalarda daha düşük PTK sıklığı (%19.4) gözlenmiştir (12). HT ile tiroid maligniteleri arasındaki ilişki henüz çelişkilidir.

D vitaminin en çok kalsiyum ve kemik metabolizması ile ilişkisi olsa da farklı biyolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Antionkojen etki de bunlardan biridir. Bu alandaki çalışmaların ilki Apprely'nin kuzey Amerika'da kanser mortalitesi ve solar radyasyon arasındaki ilişki ile ilgili gözlemdir (13).

D vitamini araştırmaları esnasında D vitamini nükleer reseptörleri (DVR) meme, prostat, kolon, tiroit karsinomu ve lösemide de tanımlanmıştır (14). Gerland çalışmasında kuzeyde yüksek, güneyde düşük kanser insidansları tespit etmiştir (15). Giovanunuci kolon, prostat ve meme kanserlerinden ölümlerin yaz aylarında kış aylarına göre %30 daha az olduğunu tespit etmiştir (16). Yüksek D vitamini düzeylerinde bazı kanserlerin görülme sıklığında azalma ve hastalığın prognozu üzerinde olumlu etkiler görülmüştür. Yüksek D vitamini düzeyinin prostat, meme ve kolorektal kanserlerden koruyucu etkisi olduğu hipotezi yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (17).

Bu çalışmamızda D vitamini düzeyi ve tiroid antikorların (TAB) tiroid benign-malign neoplazmlarıyla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi servikal 5 ve torakal 1 vertebralar seviyesinde boynun ön alt kısmında, krikoid kıkırdağın altında larinks ve trakea önünde lokalizedir. Larinks ve krikoid kıkırdağa zayıf bir bağ dokusuyla bağlıdır. Tiroid bezi normal şartlarda isthmus ile birbirine bağlı iki lobdan oluşmaktadır. İnsanların %40'ında lobus piramidalis denen tiroglossal duktus epitelinin anormal çoğalması ve lümeni kapatmasıyla hyoide doğru uzanan bir ara lob bulunabilmektedir (18). Tiroid bezi yetişkinlerde ortalama 10-20 gram ağırlığına ulaşmaktadır. Fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, hormonal durum, iyot alımına bağlı olarak boyutlarda değişiklik görülebilmektedir. Yinede her bir tiroid lobu için 2,5-4 x 1,5-2 x 1-1.5 cm, isthmus için 2 x 2x 0,2-0,6 cm arasındaki boyutlar kabul görmektedir (19).

Tiroid bezi; kapsüla fibroza denilen ince fibröz bir kapsülle örtülüdür ve bu kapsülden ayrılan septalar sayesinde düzensiz lobüllere bölünmektedir. Paratiroid bezleri sıklıkla tiroidin posteriorunda bulunmaktadır. Tiroid bezi zengin kapiller ağı sayesinde dakikada 5 ml/gr kan dolaşımına sahiptir. Sağ, sol superior ve inferior tiroid arterlerle kanlanmaktadır (19). Tiroid bezinin venöz drenajı v.thyroidea superior, v.thyroidea medius ile v.jugularis internaya ve v.thyroidea inferior ile v.brachiosephalikusa olmaktadır (20).

Lenfatik drenajı; perikapsüler, internal juguler zincir, paratrakeal (delphian), prelarengial lenf nodları, rekürren larengial sinir zinciri, retrofarengial ve retroözafagial lenf nodlarına olmaktadır. Parasempatik innervasyonu larengial sinirle beze ulaşan nervus vagus ve dalları ile sağlanmaktadır. Sempatik lifler ise bezi besleyen damarlar eşliğinde servikal gangliondan gelmektedir (18-21).

2.2. Tiroid Hastalıkları

2.2.1. Tiroidin Nonneoplastik Lezyonları

Tablo 1. Tiroidin nonneoplastik lezyonları

Gelişim anomalileri:
- Agenezi, heterotropi veya ektopi
-Piramidal lob anomalileri
-Solid C hücre artıkları, brankial ve faringeal kese artıkları
-Lateral aberan tiroid
Tiroiditler:
-Nonotoimmün tiroiditler;
<ul style="list-style-type: none">• Akut tiroidit• Granülomatöz tiroidit (De quervain tiroiditi)• Multifokal granülomatöz tiroidit (Palpasyon tiroiditi)• İnvaziv fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi)• Radyasyon ve ilaç uygulama tiroiditi• İnfeksiyöz granülomatöz tiroidit
-Otoimmün Tiroiditler;
<ul style="list-style-type: none">• Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)• Otoimmün hipertiroidizm
Hiperplaziler:
-Nodüler hiperplazi (Nodüler guatr)
-Diffüz hiperplazi (Graves hastalığı)
Diğerleri

2.2.1.1. Nodüler hiperplazi (Adenomatöz guatr ve nodüler guatr)

İyot eksikliği nedeniyle oluşan ve devamlı bir hiperplazidir. Kadınlarda erkeklerden 4 kat fazla görülmektedir (22). Toplumun %5'inde klinik olarak nodüler guatr görülebilir. Ancak otopsi ve ultrasonografide (USG) tiroidlerin %50-60'ında mikroskopik nodüller bulunabilmektedir. Yeni nodüller, erken yaştan itibaren yılda yaklaşık %0.1 oranında gelişmektedir. Ancak baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti olanlarda yılda yaklaşık %2 nodül gelişimi görülmektedir (23). MNG'de genellikle ötroid olma durumu söz konusu iken bazen aşırı hormon sentezi olabilmektedir. Guatr veya benign tiroid nodülünün TK için risk faktörü olabileceği kabul edilmekle beraber, tiroid nodüllerinde malignite oranı %5 olarak bildirilmektedir (19). Multinodüler gland trakeaya bası yaparak obstrüksiyona neden olabilir. Tek

dominant nodül neoplazi ile karışabilmektedir. İntranodüler kanama nedeniyle ağrı meydana gelebilir (18).

Malignite şüphesi olan nodüllerin öykü, fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme ve özellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilmesi gerekmektedir (19). Öyküde ailede HT, benign nodül varlığı veya guatr varlığı, hipotiroidi semptomları varlığı, nodüle eşlik eden hassasiyet ve ağrı olması benign nodül lehine bulgulardır. Ancak 20 yaşın altında yada 60 yaşın üstünde olunması, erkek cinsiyet, çocukluk veya ergenlik döneminde boyun bölgesine radyasyon almış olmak, nodülün hızlı büyümesi, disfaji, dispne, ses kısıklığı ve ailede TK veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN) olması malignite lehine bulgulardır (19).

Malignite şüphesini artıran diğer faktörler şunlardır: Ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi, Cowden sendromu ve MEN 2A veya 2B gibi tiroid karsinoması ile ilişkili hastalık öyküsü, medüller karsinom varlığını daha olası hale getiren hiperparatiroidizm, feokromasitoma, marfanoid habitus ve mukozal nöromalar (MEN2B'yi düşündüren) gibi diğer TK ile ilişkili hastalıkların veya sendromların kanıtları, PET ile fokal FDG tutulumu veya merkezi hipervaskülarite, düzensiz sınırlı ve/veya mikrokalsifikasyonlar gibi görüntüleme ile tespit edilen şüpheli bulguların var olması (24).

Fizik muayenede nodülün sert, düzensiz sınırlı, çevre dokulara yapışık olması, şüpheli lenfadenopati (LAP) ve 1 cm den büyük nodül olması malignite açısından risk olarak kabul edilmektedir (19).

Şüpheli USG özellikler arasında; hipoekoizm, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınırlı ve transvers düzlemde geniş nodüllerden daha uzun olan nodüllerin varlığı bulunmaktadır. Düşük malignite şüphesiyle ilişkili USG özellikleri arasında, izoekoik veya hiperekoik solid nodüller, karışık solid/ kistik nodüller veya yukarıda listelenen şüpheli özellikleri taşımayan spongiform nodüller bulunur (25, 26).

Tablo 2. Tiroid nodüllerinde malignite açısından yüksek ve düşük riskli gruplar

Yüksek risk	Düşük risk
<ul style="list-style-type: none">-Aile öyküsü, yüksek serum kalsitonin seviyesi-Boyun bölgesineradyasyon öyküsü-20 yaş altında, 60 yaş üzerinde yeni nodül gelişmesi-Ses kısıklığı ile vokal kord paralizisi-Soliter, soğuk, sert nodül bulunması-Şüpheli veya malign sitoloji bulguları	<ul style="list-style-type: none">-Ailede benign guatr öyküsü-Yaşlı kadın, yumuşak nodül, multinodüler guatr, yüksek titrede tiroid antikörleri, kistik nodül(saf)-İyot eksikliği ve endemik guatr olan bölgelerde yaşamak-Ilık ve sıcak nodül-Nodül çapında küçülme veya nodülün kaybolması-Benign sitoloji bulguları

Tiroid İİAB duyarlılığı ve özgüllüğü %90 civarında olan ve tiroid nodülü incelenmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Yeterli bir İİAB de en az 5-6 grup iyi korunmuş 10-15 hücre bulunmalıdır. Tiroid İİAB ile PTK'de %100'e yakın duyarlılık ve özgüllük mevcut iken bu oran foliküler tiroid kanserinde (FTK) %8'lere kadar düşmektedir (19).

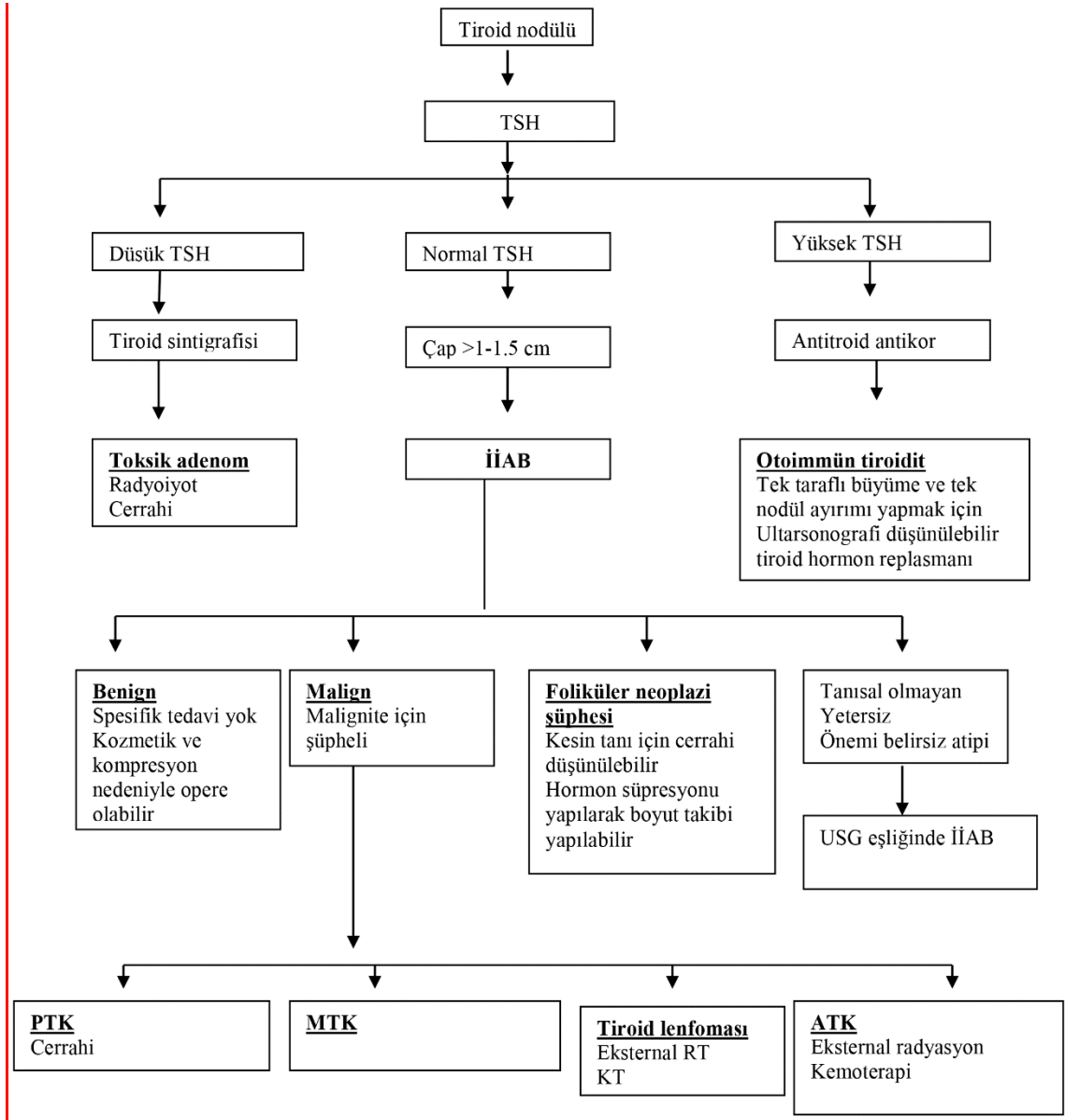
Fizik muayenede ve insidental olarak görüntülemelerde tiroid nodülü tespit edildiğinde ilk yapılacak şey tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine bakmak olmalıdır. TSH değeri düşük olan nodüllerde sintigrafi ile nodülün fonksiyon durumu incelenmelidir. Otonom fonksiyon gösteren (sıcak) nodüllerde malignite nadir görüldüğü için tirotoksikoz tedavi yaklaşımı yeterlidir. Hipofonksiyon gösteren nodüllerde İİAB önerilmektedir. TSH değeri normal veya yüksek nodüllerde İİAB önerilmektedir. USG'de solid nodüllerde; riskli yapı varsa (hipoekoizm, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır ve transvers düzlemde geniş nodüllerden daha uzun olannodüller) 1 cm ve üzerinde, eğer risk faktörleri yoksa 1.5 cm ve üzerinde olan nodüllerde İİAB yapılması önerilir. Mikst solid-kistik nodüllerde; risk faktörü olması durumunda (hipoekoizm, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır ve transvers düzlemde geniş nodüllerden daha uzun olan nodüller) solid komponent 1 cm nin üzerindeyse, risk faktörü olmaması durumunda solid komponent 1.5 cm üzerindeyse İİAB önerilmektedir. Ayrıca 2 cm ve üzeri sfongioform nodül ve şüpheli LAP olması durumunda yine İİAB yapılmalıdır.

İİAB sonuçları karsinom/karsinom şüphesi, foliküler veya hurthle hücreli neoplazm (yaklaşık %30 malignite ihtimali vardır, foliküler karsinom veya hurthle hücreli karsinom tanısı için vasküler ya da kapsül invazyonunun gösterilmesi gerekir ve bu da İİAB ile belirlenemez), tiroid lenfoması, benign, önemi belirsiz atipi (AUS) ve

önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS) şeklinde olabilir. AUS ve FLUS'ta %5-10 arasında malignite riski mevcuttur. Genetik araştırmalar bu lezyonların iyi yada kötü huylu olmalarını anlamamıza yardımcı olmaktadır (27).

Sintigrafi çekilen ve otonom fonksiyon göstermeyen nodül olması durumunda cerrahi planlanmalıdır. Sitolojik olarak şüpheli görülen tüm nodüller cerrahiye verilmelidir. Ayrıca takip sırasında sürekli büyüyen nodüller, 2-4 cm üzerinde tekrarlayan hemorajik kistler, bası bulgusu oluşturan nodüller, çocukluk çağında radyasyon maruziyeti olan nodüller ve İİAB ile kesin tanı konulamayan nodüller cerrahiye yönlendirilmelidirler. TK çoğunlukla dominant nodülde gözlenmektedir. Ancak hastaların 1/3 ünde dominant nodül dışındaki nodüllerde de kanser tanısı konulabilmektedir. Malignite ekarte edilen nodüller İİAB de %5'lik yanlış negatiflik olması nedeniyle USG kontrolüne alınmalıdır (19).

Benign nodüllerde rutin tiroksin tedavisinin nodüllerin süpresyonunda kullanılması önerilmemektedir. Otonom olmayan nodüllerde I131 tedavisi %30-60 oranında nodülü küçültmektedir. Tiroid nodülü olan gebe ötroid veya hipotroid ise İİAB yapılmalıdır. Birinci trimesterden sonra devam eden TSH süpresyonu durumunda İİAB, tiroid sintigrafisinin yapılabileceği doğum sonrası döneme ertelenebilir. TK olan kadınlarda gebeliğin olumsuz etkisinin olamadığı saptanmıştır. Bu nedenle eğer nodül büyüyorsa ve gebelik 24. haftayı aşmamışsa opere edilebilir. Aksi takdirde operasyonun doğum sonrasına ertenlenmesi uygun görülmektedir (19).



Şekil 1. Tiroid nodüllerine yaklaşım

2.2.1.2. Hashimoto tiroiditi

1) Tanım

İlk kez 1912 yılında tanımlanan HT'nin tanısında tiroid glandında yaygın lenfositik infiltrasyon bulunması ve TAB'ların birinin veya her ikisinin pozitif olması kriterleri kullanılmaktadır. İnsidansı %0.3-1.5'dir. Kadınlarda 15-20 kat fazla görülür. En sık 30-50 yaş arasında görülür (19). Gelişmiş ülkelerde hipotiroidinin en yaygın nedenidir. Bu hastalık aynı zamanda kronik otoimmün tiroidit ve kronik lenfositik tiroiditi olarak da bilinir. Hastalığın seyri esnasında hastalar, hipertiroidi veya normal

değerlerin belirti ve bulgularını sergileyebilir (28).

HT etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Çoğu hasta çeşitli tiroid antijenlerine karşı antikor geliştirmiştir ve bunların en yaygını antiTPO'dur. Birçoğu aynı zamanda antiTG ve TSH reseptörünü bloke eden antikorları oluşturur. Klinik olarak belirgin olan hastalıkta serum otoantikoru %10'dan %15'e kadar negatif bulunabilir (28). AntiTG ve antiTPO genel toplumun yaklaşık %10'unda pozitif tespit edilebilir. Pozitif antiTG ve antiTPO insidansı, DTK hastalarında genel nüfusta olduğundan yaklaşık iki kat daha fazladır (29).

İkiz çalışmalarında, dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında, monozigot ikizlerde otoimmün tiroiditin artmış oranı gösterilmiştir. Danimarka'da yapılan bir araştırmada; monozigot ikizlerde HT % 55 oranına sahipken dizigotik ikizlerde bu oranın sadece %3 olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler, predispozisyonun %80'inin genetik faktörlerden kaynaklandığını ve %20'lik kısmın ise çevresel ve seks hormonu etkileri ile olduğunu göstermektedir (28). Çevresel risk faktörleri arasında iyot, stres, ilaçlar, viral enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar gibi etkenler suçlanmaktadır (19).

Otoimmün komponenti bulunan pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, hipogonadizm ve hipoparatroidi gibi hastalıklarla HT arasında ilişki bulunmuştur. Bu birlikteliklere poliglandüler otoimmün sendromlar denilir (19).

2) Patogeneizde rol oynayan faktörler

Patogeneizde en çok suçlanan faktörlerden biri genetik yatkınlıktır. Multipl gen tutulumunun hastalığın gelişiminde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Normal bireylerde tiroid hücrelerinde bulunmayan major histocompatibility complex (MHC) II HT'de tiroisitlerde bulur. HT'de HLA- DR3, DR5 allellerinin daha sık etkilendiği gösterilmiştir (30).

İyot replasmanı nedeniyle antiTPO ile antiTG antikorlarında ve lenfositik infiltrasyonda artış olmaktadır. İyot alımıyla agreeve olan hastalığın iyot kesildikten sonra da devam etmesi ise ilginç bir noktadır (31).

Menarş yaşı 15 üzerinde olan kadınlarda HT riski düşükken, 50 yaşından sonra menapoza giren kadınlarda ise risk daha fazladır. Mevcut durum östrojen maruziyetinin HT için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (32).

Stres faktörleri hipotalamopituiter aksı aktive etmektedir. Bu da immünsüpresör etki göstermektedir. Bu etki sonucunda T süpresör hücreleri baskılanmakta ve B

hücreleri aktive olmaktadır. Stresin bu nedenle çoğu otoimmün hastalığın oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir (33).

İnterferonun (IFN) tiroid hormon sentezi, salınımı ve metabolizması üzerine etkileri bulunmaktadır. IFN tirositlerde MHC'nin anormal sentezlenmesine neden olarak tiroid bezinde immün aracılı hasara neden olmaktadır (34).

Amiodaron ve radyokontrast maddeler yüksek oranda iyot içermekte ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu ilaçların kullanılmasıyla otoimmün tiroidit alevlenebilmektedir. Amiodaron direk sitotoksik etki ile tiroid hücre apoptozuna neden olabilmektedir (2).

Enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki en kuvvetli bağlantı hepatit C virüsü (HCV) ile bulunmuştur. HCV tanılı fakat IFN tedavisi almayan olgularda, TAB'ların ve/veya tiroid disfonksiyonunun kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (19).

Konvansiyonel tedavi, levotiroksin ile önerilen 1.6 mcg/kg/gün dozunda yapılır. Mazokopakis ve ark. tarafından yürütülen bir literatür taraması düşük glutenli veya glutensiz diyetle antiTPO'nun azaldığı, uygun D vitamini ve selenyum takviyesi ile semptomların düzeldiğine ilişkin kanıtlara işaret etmektedir (28).

3) Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri

Kronik inflamasyon sonrası hücrelerde mutasyon oluşması durumunda proliferasyon artışı veya karsinogenez başlayabilmektedir. Ras onkojenindeki mutasyonlar sonucu oluşan fenotipik değişiklikler, sitotoksik lenfositlerin tanıma fonksiyonunu bertaraf ederek immün kontrolden kurtulmaya neden olmakta ve kanser oluşumuna neden olabilmektedir. Kronik inflamasyon sonucu reaktif oksijen radikalleri genetik materyalde hasar oluşturabilir ve tümör süpressör gen defektleri oluşturabilir. Sonuç olarak genetik materyaldeki hasar tamir edilemezse malign dönüşüm gerçekleşebilir. HT ile ilişkili PTK'de reaktif oksijen radikallerinin oluşturduğu deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını onaran enzimi kodlayan genin heterozigot kaybında artış olduğu gösterilmiştir (35).

P63 geninin ürünü p53'ün proapoptotik ve antiproliferatif gen hedeflerinin aktivasyonunu önleyen, p53'ün rekabetçi bir inhibitörüdür. Graves hastalığı, foliküler adenomlar, folliküler karsinomlar ve medüller karsinomalarda nadir olarak p63 ekspresyonu görülürken, HT örneklerinin %78.8'inde ve PTK örneklerinin %81.8'inde

p63 ekspresyonu görülmüştür. PTK ve HT birlikteliğine sahip örneklerin %88.2'sinde p63 geni pozitif iken, HT'li hastaların %69.2'sinde p63 pozitif bulunmuştur (36). Potansiyel olarak HT'den PTK'ye dönüşümde rol alan RET/PTC yeniden düzenlenmesi, p63 proteini ve hOGG1'in heterozigotluğunun kaybı da dahil olmak üzere birkaç biyomoleküler belirteç tespit etmiştir (37).

2.2.2. Tiroidin Neoplastik Lezyonları

Tiroid tümörleri için çeşitli sınıflamalar yapılmaktadır. Ancak dünyada en çok dünya sağlık örgütü (WHO) sınıflaması kullanılmaktadır. Tiroid neoplazileri epitelyal ve nonepitelyal olmak üzere iki gruba ayrılırlar (19).

Tablo 3. Tiroid tümörleri

Primer:
1-Epitelyal Tümörler
Benign
<ul style="list-style-type: none"> • Folliküler adenom
Malign
<ul style="list-style-type: none"> • Papiller tiroid karsinomu • Folliküler tiroid karsinomu • Hurthle hücreli karsinomu • Medüller tiroid karsinomu (C hücre tümörleri) • Anaplastik tiroid karsinomu: Dev hücreli, iğsi hücreli, epiteloid • Kötü diferansiyekarsinomlar -İnsüler karsinom, kolumnar hücreli karsinom -Mukoepidermoid karsinom, müsinözkarsinom
2-Nonepitelyal Tümörler
Benign
<ul style="list-style-type: none"> • Teratom • Paraganglioma
Malign
<ul style="list-style-type: none"> • Malign melanomlar • Sarkomlar • Lenfomalar • Plasmositom • Malign teratomlar • Diğer tümörler: Malign hemanjioendotelyom
Sekonder:(metastatik);
<ul style="list-style-type: none"> • Meme karsinomu • Renal hücreli karsinom • Akciğer karsinomu • Özofagus karsinomu • Uterus karsinomu • Lenfoma tutulumu • Multipl myelom

2.2.3. Tiroidin benign tümörleri

Tiroidin benign tümörleri teratomlar ve folliküler hücrelerden köken alan tiroid adenomları olarak sınıflandırılabilir. Tiroid bezinin en sık görülen tümörü adenomlardır. Genellikle folliküler adenom olarak isimlendirilirler (29).

2.2.3.1. Folliküler adenom

En sık görülen tiroid tümörüdür. Folliküler hücre diferansiyasyonu gösteren, kapsülle çevrili benign tümördür (19). Ötiroid kişilerde genellikle soliter nodül şeklinde görülmektedir. Kadın erkek oranı 7/1 dir (22). Folliküler adenomlar soliter adenomatöz veya adenomatoid nodül olarak da isimlendirilebilir. Multipl nodül görünümünde olması durumunda adenomatöz farklılaşma gösteren MNG (adenomatoid hiperplazi) tanısı konulması gerekmektedir (21). Adenom yuvarlak, oval şekilli, lastik kıvamında ve ince fibröz kapsülle çevrilidir. Folliküler karsinomda görülen kapsül daha kalın ve yaklaşık 1-3 cm arasında değişmektedir. Nekroz, hemoraji, ödem, fibröz veya kalsifikasyon gibi dejeneratif özellikler gösterebilir (19). Adenomlarda sellülarite ve sitolojik görünümde farklılıklar görülebilir. Hücre sınırları net olarak görülebilir. Mitoz çok nadir görülür ve görülmesi durumunda malignite şüphesini artırmaktadır (38). Foliküllerin boyutu, varlığı ve hücre sayısına göre sınıflandırılırlar. Mikroskopik gelişim açısından; trabeküler tip, mikrofolliküler (fetal) tip, normofolliküler (basit) tip, makrofolliküler tip olmak üzere 4 subtip vardır. Bu subtiplerin klinik önemi yoktur (19). Foliküler adenomun Bizar nükleuslu adenom, hyalinize trabeküler tümör (adenom), atipik adenom, papiller hiperplazili adenom, adenolipoma, adenokondroma, toksik adenom, hurthle hücreli (onkositik) adenom ve berrak hücreli folliküler adenom gibi varyantları mevcuttur (18).

2.2.4. Tiroidin Malign Tümörleri

2.2.4.1. Tiroid kanseri

TK nadir görülür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusu için yaşam boyu tiroid karsinomu tanısı alma riski %1.2'dir. TK tüm malign neoplaziler içinde %1'lik orana sahiptir. Endokrin sistemin ise en sık görülen malignitesidir. TK görülme sıklığı

yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde ve yaşlılarda prognoz kadın ve gençlere göre daha kötüdür TK, ABD'de kansere bağlı ölümlerin kadınlarda %0.17, erkeklerde ise %0.26'sından sorumludur. En sık 30-70 yaş arasında görülmektedir. Kadınlardaki malignitelerin %1.5, erkeklerde ise %0.5'inden sorumludur. TK insidental tespit edilen asemptomatik hastalıktan sürveyi 6 ay civarında olan anaplastik tiroid kanserine (ATK) kadar değişik seyirler gösterebilmektedir. ATK neredeyse kesin ölümcüldür. Bununla birlikte, çoğu TK ölümleri, tüm TK vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturan papiller, foliküler ve Hurthle hücreli karsinomlardan kaynaklanmaktadır (39). Tahmin edilen tiroid karsinom insidansı 2004 ile 2013 yılları arasında yıllık ortalama %5 oranında artış göstermesine rağmen tiroid biyopsisi için daha tutarlı endikasyonlara bağlı olarak insidans hızı son zamanlarda sabit olma eğilimindedir. TK insidansı artmasına rağmen mortalite azalmıştır. Bunun nedeni erken tanı, cerrahi ve/veya I131 ile etkili tedavi yapılmasıdır (40). Ek olarak tiroid mikrokarsinom insidansında artmanın yanısıra >4 cm ve >6 cm üzerindeki tümörlerde de insidans artışı görülmüştür. Bu nedenlerle TK insidans artışının tek başına görüntüleme yöntemlerinin artmasına bağlanamayacağı, TK artışına neden olan bilmediğimiz farklı nedenlerin olduğu düşünülmektedir (41).

Türkiye'de TK prevalansı ile ilgili çalışmalara dayalı kesin veri eksikliği olmasına rağmen, 52.214 kanserli hastanın araştırılması ile İzmirli ve ark. tarafından yapılan çalışmada TK'nin %4 oranı ile ülkemizde en sık görülen 10 kanser tipi arasında yer aldığı gözlenmiştir (42). Eser ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada Türkiye'de TK insidansı kadınlarda %8.8 erkeklerde ise %2.1 olarak bildirmiştir (43).

Tablo 4. Tiroid kanseri sınıflandırılması

Foliküler hücrelerden köken alanlar	Diferansiye tiroid kanserleri	<ul style="list-style-type: none"> • Papiller tiroid kanseri • Foliküler tiroid kanseri
	Hurthle hücreli tümörler	
	Anaplastik tiroid kanserleri	
C hücrelerinden köken alanlar	Medüller tiroid kanseri	
Diğer hücrelerden köken alanlar (lenfositler, stroma, vasküler elemanlar)	Tiroid lenfoması	
	Nadir görülen diğer kanserler	
Metastatik	Akciğer, meme, renal hücreli karsinom, malign melanom	

1) Diferansiye tiroid kanseri

Tiroid kansinonlarının %95'i foliküler hücrelerden kaynaklanmaktadır. DTK yavaş progresyon göstermektedir. Prognozları oldukça iyidir. Yaşla birlikte insidans artışı görülmekte ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. DTK olgularının %80-90'ını PTK, %10'unu FTK, %3'ünü de hurthle hücreli (oksifilik tümör) tiroid kanserleri oluşturmaktadır (5).

a) Papiller tiroid kanseri

En sık görülen TK'dir. TK içinde %80 ile en yüksek orana sahiptir (44). Radyasyon ile ilişkisi en net bilinen TK'dir. Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi yapılan olgularda 10–40 yıl sonra PTK görülme riski artmaktadır (45). Multisentrik ve İnfiltratif yapıya sahiptir. PTK'ler en sık lenfatik sitem yoluyla metastaz yapmaktadır. Organ metastazları en çok %10-15 sıklıkla akciğere olup küçük metastazlarda I131 tedavisine yanıt %70'tir. Diğer tiroid kansinonlarına göre daha iyi prognoza sahip olmasına rağmen 45 yaşından sonra tanı alanlarda agresif seyir görülebilmektedir (46).

PTK'lerin %95'i sporadik, %5'i ailesel görülmektedir. Papiller kansinon ile ilişkili diğer ailesel sendromlar; ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi (endokrin bezleri etkileyen çoklu neoplazi ve lentiginöz sendromu) ve Cowden sendromu (multiple hamartomalar)'dur. Tüm bu sendromlu hastaların prognozu, spontan papiller kansinon gelişen hastaların prognozundan farklı değildir (47). Ailesel form, PTK'nin yaklaşık %5'ini oluşturur ve bazı vakalarda klinik olarak sporadik formdan daha agresif olabilir. Ailesel papiller kansinomaya sahip hastaların tanısı için, çoğu çalışma, papiller kansinon teşhisi konacak en az 3 birinci dereceden akraba gereksinimi duyar. Çünkü birinci dereceden bir akrabada kanser tanısı rastlantısal olabilir. Mikroskobik ailevi papiller kansinon multifokal olma eğilimindedir. Bilateral vasküler invazyon, lenf nodu metastazları, yüksek nüks ve uzak metastaz oranları ile seyrederek (48).

PTK'ler histolojik özelliklerine göre klasik ve varyant tip olarak sınıflandırılmaktadır. Tipik papiller kansinon ile sağ kalım oranları oldukça iyi olmasına rağmen, kansere özgü mortalite oranları tümörlerin belirli histolojik alt kümeleri ile önemli ölçüde değişir. PTK'lerin yaklaşık %10'unda bulunan iyi tanımlanmış bir tümör kapsülü, özellikle olumlu bir prognostik göstergedir. Kötü

prognoz anaplastik tümör dönüşümü %25'e kadar yükselebilen 10 yıllık mortaliteye sahip olan uzun hücreli papiller varyant, yüksek mortalite oranına sahip hızla büyüyen bir tümör olan kolumnar varyant papiller karsinom ve tüm bezin içine infiltre olan diffüz sklerozan varyant ile ilişkilidir (49,50).

Mikrokarsinom olarak adlandırılan 1 cm'den küçük PTK'ler, benign tiroid hastalıkları için yapılan ameliyatlardan sonra tesadüfen bulunur. Kansere bağlı mortalite oranları sıfıra yakındır. Papiller mikrokarsinomlarda nüks riski, tek odaklı papiller mikrokarsinomlarda %1 ile %2 aralığında ve multifokal papiller mikrokarsinomlarda %4 ile %6 arasında değişmektedir. Diğer küçük PTK'ler klinik olarak belirgin hale gelebilir. Örneğin mikrokarsinomların yaklaşık %20'si sıklıkla servikal lenf nodlarına metastaz yapan multifokal tümörlerdir. Bazı araştırmacılar multifokal mikrokarsinomlardan %60 oranında lenf nodu metastazı bildirmiştir. Bu da uzak metastazlarla ilişkili olabilir. Tiroid içine sınırlı, küçük (<1.5 cm) papiller veya folliküler karsinomlar neredeyse hiç uzak metastazlara sebep olmamaktadır. Ayrıca bunların 30 yıl sonra tekrarlama oranları, daha büyük tümörlerle ilişkili nüks oranlarının üçte biridir. 30 yıllık kansere bağlı mortalite %0.4 iken, 1.5 cm veya daha büyük tümörlerde bu oran %7'dir. Aslında PTK ve FTK'nin prognozu; tümör boyutu arttıkça kademeli olarak daha da kötüleşmektedir. Hem papiller hem de foliküler karsinomlar için tümör boyutu ile rekürrens veya kansere spesifik mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır (51).

Tablo 5. Varyant tip PTK'lerin özellikleri

Foliküler varyant	%20-30 sıklıkla görülür. Kapsülsüzdür. Prognoz klasik tipe yakın, iyidir. Foliküler tiroid kanserinden ayrımı Psammom cisimlerinin varlığıyla yapılır. BRAF gen mutasyonu mevcuttur.
Kapsüllü folliküler varyant	%10 sıklıkla görülür. İyi sınırlı fibröz bir kapsülü vardır. Ekstratiroidal yayılım ve rekürrens riski düşük olup prognozu iyidir. Kapsülsüz foliküler varyantın aksine bu varyantta RAS gen mutasyonu görülür.
Yüksek hücreli varyant	%4 sıklıkla görülür. %50'si yüksek silendirik hücrelidir. Daha ileri yaşta görülür (ortalama yaş 50). Klasik PTK'ye göre daha ileri evrede tespit edilir ve rekürrens daha sıktır. Prognoz klasik PTK'ye göre daha kötüdür. %25'e kadar 10 yıllık bir mortaliteye sahiptir. BRAF gen mutasyonları %80 inde görülür.
Diffüz sklerozan varyant	%0.7-6.6 sıklıkla görülür. Yoğun skleroz ve bol psammoma cisimcikleri bulunur. Tüm bezin içine sızar. Sıklıkla çocuk ve adolesan çağda görülür. Lenf nodu ve akciğer metastazı sık görülür.
Hobnail hücreli varyant	<%2 sıklıkla görülür. Çekirdek sitoplazmanın apikalinde yerleşmiştir ve sitoplazma membranı apikalde çıkıntı yapar. BRAF gen mutasyonu (%80) sıktır. Uzak metastaz ve tümöre bağlı ölüm sık görülür.
Prizmatik hücreli (kolumnar hücreli) varyant	%0.2 sıklıkla görülür. Tiroid kökeni doğrulanmalıdır. Daha çok erkeklerde görülür. Papiller, trabeküler yapılar ve oval şekilli içi boş folliküler yapıları içerir. %90 uzak metastaz görülür. Üçte birinde BRAF gen mutasyonu vardır. Yüksek mortalite oranına sahip hızla büyüyen bir tümördür.
Kribriform varyant	APC gen mutasyonu %40'ında görülür. FAP ile ilişkilidir. Kolon taraması yapılması uygundur.
Diğer varyantlar	Şeffaf hücreli tip, insüler tip, lipamatöz tip, trabeküler (solid) tip, onkositik tip, makrofoliküler tip gibi bir çok histolojik alt tip mevcuttur.
PTK: Papiller tiroid kanseri, FAP: Familial adenomatöz polipozis	

b) Foliküler tiroid kanseri

En sık görülen ikinci tiroid malignitesidir. TK'lerin %14'ünü oluşturmaktadır. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülmektedir. Yaş artışıyla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülmekte ve yaşla birlikte prognoz kötüleşmektedir. Hematojen yolla yayılım göstermektedir. Lokal lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, akciğere ve kemiğe metastaz yaparak da yayılım göstermektedir (19).

FTK tipik olarak papiller karsinomadan daha agresif olabilen soliter kapsüllenmiş bir tümördür. İnvaziv tümör kapsül ve/veya kan damarlarının folliküler hücrelerce invaze edilmesi olarak tanımlanır. Vasküler invazyon, tek başına kapsüller

penetrasyona göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Birçok FTK minimal invaziv tümörler olup vasküler invazyon olmaksızın sadece hafif kapsüler penetrasyona sahiptir. Foliküler adenomlara çok benzer ve uzak metastaz yapma veya ölümlü sonuçlanma olasılığı düşüktür. İİAB veya frozen kesit çalışması, minimal invaziv FTK'yi foliküler adenomdan ayırt edemez. Bu nedenle, tümör genellikle sadece folliküler neoplazi olarak adlandırılır. FTK tanısı, ancak diagnostik lobektomiden veya tiroidektomiden elde edilen kalıcı histolojik parçaların analizinde foliküller tarafından tümör kapsülü invazyonunun gösterilmesinden sonra konulabilir (52).

Hurthle hücreli (onkositik hücreli foliküler karsinom) karsinom WHO tarafından foliküler karsinomun bir varyantı olarak tanımlanmıştır (19). Eskiden PTK'nin kapsüllü folliküler varyantı olarak bilinen papiller benzeri nükleer özellikleri olan noninvaziv folliküler tiroid tümörü; foliküler büyüme paterni, tümörün invazyon olmaksızın komşu dokudan kapsüllenmesi veya açık bir şekilde sınırlanmasıyla karakterizedir (53).

2) DTK' de Patogenez

a) İyonizan ışınlar

Özellikle çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine uygulanan iyonize radyasyonun TK etyolojisinde kesin rol aldığı bilinmektedir. PTK radyasyon ile ilişkisi en net bilinen tiroid kanseridir (5). RET/PTK yeniden düzenlenmesinin genellikle radyasyonla ilişkili PTK'lerde sık görüldüğünü bildirilmiştir (54).

b) Ailesel sendromlar

Ailesel papiller karsinom, tüm PTK'lerin yaklaşık %5'ini oluşturur ve bazı vakalarda klinik olarak sporadik formdan daha agresif olabilir. Mikroskopik ailevi papiller karsinom multifokal olma eğilimindedir ve bilateral vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, yüksek rekürrens ve uzak metastaz oranları ile seyreder (48).

c) Genetik faktörler

Prognoz üzerinde etkisi olan en önemli özellikler; tümör histolojisi, primer tümör boyutu, lokal invazyon, nekroz, vasküler invazyon, BRAF mutasyon durumu ve metastazlardır. Örneğin vasküler invazyon (tiroid bezinde dahi) daha agresif bir hastalık ve daha yüksek nüks sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Sporadik medüller karsinomlu hastalarda, somatik RET onkogen mutasyonu olumsuz prognoza sahiptir (55).

BRAF gen mutasyonu PTK'de en sık görülen genetik defektir. PTK'lerin %29-

83'ünde BRAF mutasyonlarının pozitifliği gösterilmiştir. Bu durum PTK'nin sporadik formlarında dahi en yaygın onkogenin BRAF gen mutasyonu olduğunu göstermektedir. Bu mutasyon ekstrasnodal invazyon, servikal lenf nodu ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmiştir (56).

PTK'de sık görülen genetik faktörlerden biride RET/PTC ve NTRK yeniden düzenlenmesidir. Özellikle iyonize radyasyona maruziyetle ilişkili PTK'lerde RET/PTC yeniden düzenlenmesi sık görülmektedir. Radyasyon nedeniyle DNA çift zincirinde kırılmalar ve oksidatif stres sonucu RET/PTC yeniden düzenlenmesi gerçekleştiği düşünülmektedir (54). RAS gen mutasyonları (N-RAS, H-RAS, K-RAS) ise foliküler adenom ve karsinom oluşmasına zemin hazırlar. N-RAS, FTK'de %50 oranında görülmektedir. PTK'nin foliküler varyantında klasik PTK'ye göre RAS gen mutasyonu daha sık görülmektedir. Ek olarak RAS gen mutasyonu az diferansiye TK'de de sık görülmektedir (57). RAS mutasyonları gibi PAX8/PPAR gama yeniden düzenlenmeside FTK gelişimine neden olabilmektedir. İki mutasyona aynı anda sahip olma oranı %3'tür. PAX8-PPAR gama gen yeniden düzenlenmesi FTK'de ve PTK'nin folliküler varyantında görülebilir. Tüm tümörlerin yaklaşık %33'ünde söz konusudur. Bu yeniden düzenleme karsinom için spesifik değildir, folliküler adenomda da görülebilir (54). Yapılan bazı çalışmalarda FOXE1 geninin ve NKX2-1 loküsünün PTK ile birliktelik gösterdiği ve 9q22.23 ve 14q13.3'de lokalize 2 SNP nin PTK ve FTK oluşma riskini arttırdığı gösterilmiştir (58,59).

Tablo 6. Tiroid kanserlerinde genetik defektler

Genetik Mutasyon	Papiller Tiroid Kanseri	Foliküler Tiroid Kanseri	Kötü diferansiye kanserler	İndiferansiye kanserler	Çernobil sonrası çocuklardaki tiroid kanserleri
RET yeniden düzenlenimi	%13-43	%0	%0-13	%0	%50-90
BRAF	%29-83	%0	%0-13	%10-35	%0-12
BRAF yeniden düzenlenimi	%1	?	?	?	%11
NTRK1 yeniden düzenlenimi	%5-13	?	?	?	%3
RAS	%0-21	%40-53	%18-27	%20-60	%0
PPARg yeniden düzenlenimi	%0	%25-63	%0	%0	?
CTNNB1	%0	%0	%25	%66	?
P53	%0-5	%0-9	%25	%60	?

d) İyot eksikliği

Yapılan çalışmalarda iyot eksikliği durumunda TK insidansında artma olduğu gösterilmiştir. İyot alımı yeterli olan yerlerde tiroid kanserlerinin %80'i DTK ve bunların da %60-80'nini PTK oluşturmaktadır. İyot alımı yetersiz olan yerlerde agresif gidişli olan FTK ve ATK oranı yüksek iken, PTK oranı ise bir miktar azalmaktadır (60).

e) Tiroid bezinin diğer hastalıkları

HT ile özellikle PTK arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Buna neden olarakta benzer immünohistokimyasal yapı, morfolojik özellikler ve RET/PTK gen yeniden düzenlemesi gibi nedenler düşünülmüştür (61).

f) TSH, büyüme faktörleri ve hormonlar

Yapılan bir çalışmada yüksek TSH değerleri ile özellikle PTK arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TSH yüksekliği ile hastalık evresi ve lenf nodu metastazının orantılı artmış olduğu görülmüştür. Ancak çalışmanın sonucunda TSH için bir sınır değer belirtmenin zorluğu vurgulanmıştır (62).

Doğurganlık dönemindeki kadınlarda TK daha sık görülür. Buna neden olarak hormonal etki suçlanmış ancak kesin ilişki kurulabilen çalışmalar mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada TK ilk doğum yaşı, son doğum yaşı, emzirme gibi durumlarla karşılaştırılmış ve anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Ancak yakın zamanda oluşmuş gebelik durumu ile TK'nin sıklığında artış görülmüştür. Bu durum gebelikte TK tanısının gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir (63).

3) Evreleme

Tablo 7. Diferansiye tiroid kanser TNM açıklamaları (AJCC kanser evreleme 7. düzenleme: 2010)

T-Primer Tümör
Tx : Primer tümör değerlendirilememektedir
T0 : Primer tümör ile ilgili bulgu yok
T1 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı \leq 2 cm
T1a : Tiroid içine sınırlı,tümör çapı \leq 1 cm
T1b : Tiroid içine sınırlı , en geniş yerinde tümör çapı: >1 cm- <2 cm
T2 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı >2 cm, ancak ≤ 4 cm
T3 : Tiroid içine sınırlı, en geniş yerinde tümör çapı >4 cm veya herhangi bir boyuttaki tümörde minimal ekstratiroidal yayılım (Sternohiyoid kas veya peritiroidal yumuşak doku tutulumu gibi)
T4a : Herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına çıkarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu yapan tumor
T4b : Herhangi boyutta, prevertebral fasya, karotid arter veya mediastinal damar invazyonu yapan tümör
Anaplastik tip tümörlerin hepsi T4 olarak kabul edilir
T4a : İntratiroidal (Rezektabl)
T4b : Ekstratiroidal invazyon (İrrezektabl)
N-Bölgesel Lenf Nodları
Bölgesel lenf nodları olarak santral ve lateral boyun kompartmanlarıyla üst mediastinal lenf nodları kastedilmektedir
Nx : Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememektedir
N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1 : Bölgesel lenf bezi metastazı var
N1a : VI. Seviye (Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal/Delphian lenf nodları) lenf nodları
N1b : Unilateral, bilateral veya kontrilateral boyun (seviye I,II,III,IV,V) veya üst mediastinal lenf (seviye VII) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
M-Uzak Metastaz
Mx : Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var

Tablo 8. Diferansiye tiroid kanser evrelemesi. (AJCC kanser evreleme 7. düzenleme: 2010)

Evreler		
Evre	Hastayaşı<45	Hasta yaşı≥45
I	Herhangi T veN,MO	T1, NO,MO
II	Herhangi T veN,M1	T2, NO,MO
III		T3, NO,MO T1-2-3,N1a,MO
IVA		T4a, herhangi N,MO T1-2-3, N1b,MO
IVB		T4b, Herhangi N,MO
IVC		Herhangi T ve N,M1

TK'de prognozun belirlenmesi, tedavi stratejileri geliştirilmesi, riskin tanımlanması ve takip planı yapılması gibi gerekçelerle operasyon sonrası evreleme yapılmaktadır. Amerikan kanser ortak komitesinin (AJCC) yaptığı TNM evreleme sistemi, Mayo kliniğın yaptığı MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, and Size) evreleme sistemi gibi evreleme sistemleri vardır. Cerrahi sonrası yapılan bu evrelemeler, mortaliteyi tek başına değerlendirememektedir. Bu evreleme sistemleri prognozda önemli yer alan histopatoloji, moleküler yapı, metastazın boyutu ve lokalizasyonu gibi diğer faktörleri içermemektedir. Bu eksiklikler nedeniyle Amerikan tiroid derneği 2009'da tiroid kanseri risk değerlendirme sistemini oluşturmuştur.

Tablo 9. Tiroid kanseri risk değerlendirme sistemi (Amerikan tiroid derneği tiroid kanseri risk değerlendirme sistemi).

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

4) Tedavi

DTK tedavisinde; primer tümörün yok edilmesi, morbiditenin azaltılması, doğru evrelendirmenin sağlanması, uygun şartlarda cerrahi sonrası radyoaktif iyot (RAI) tedavisinin uygulanmasına olanak sağlanması, rekürrens ve metastaz riskinin azaltılması amaçlanmaktadır. Uygun şekilde yapılmış cerrahi prognozu etkileyen en önemli faktördür. Preoperatif evrelemede boyun USG ile lenf nodları dikkatli bir şekilde incelenmelidir. İnceleme yöntemine bağlı olarak mikrometastaz varlığı %90'lara kadar tespit edilebilmektedir. Preoperatif boyun USG operasyon sırasında tespit edilen lenf nodlarının yarısını saptayabilmektedir (64).

İzole ve belirsiz soliter nodülü olan vakalarda sınırlı cerrahi yapılmak isteniyorsa lobektomi önerilmektedir. Tümör çapı 4 cm'nin üzerinde olan, belirgin atipi saptanmış olan, servikal lenf nodu metastazı bulunan, ekstrasitroidal yayılımı olan, ailede tiroid karsinomu hikayesi olan, radyasyona maruziyet öyküsü olan, bilateral nodülleri olan vakalarda total tiroidektomi önerilmektedir (24).

Postoperatif RAI uygulaması, nüks riskini ortadan kaldırmak için tiroid kalıntılarının ablasyonu, şüpheli mikrometastazları ortadan kaldırması için adjuvan tedavi olarak ve bilinen kalıcı hastalığı tedavi etmek için kullanılır.

RAI tanıda uzak metastaz olduğu bilinen/şüphelenilen hastalar için önerilmektedir. Primer tümör çapı 2-4 cm aralığında olan, yüksek riskli histoloji görülen, lenfatik invazyon, servikal lenf nodu metastazı, makroskopik multifokalite (bir odak >1 cm) gibi klinik endikasyonları olan nüks etme riski taşıyan seçilmiş hastalar veya stimüle edilmemiş postoperatif serum tiroglogülin (TG) (5-10 ng/mL) değeri yüksek hastalar için önerilir (65).

Tiroidektominin kesinliğini değerlendirmek ve rezidü hastalığın mevcut olup olmadığını değerlendirmek için ameliyattan sonra diagnostik total vücut I131 görüntülemesi önerilir (66).

TSH düzeylerini düşürmek için postoperatif levotiroksin kullanımı papiller, foliküler veya hurthle hücreli karsinomlu hastaların tedavisinde optimal kabul edilmektedir. TSH baskılayıcı tedavi taşiaritmi (özellikle yaşlılarda), kemik mineralizasyon (özellikle postmenopozal kadınlarda) defektleri riski nedeniyle dengelenmelidir. TSH düzeyleri kronik olarak bastırılan hastalar için günlük yeterli kalsiyum (1200 mg/d) ve D vitamini (1000 ünite/ gün) alımı önerilmektedir (67).

Serum TG ölçümü, karsinom dahil olmak üzere tüm tiroid dokusunun saptanmasında en iyi yöntemdir. TG, TSH'nin tiroid hormonunun geri çekilmesi ile stimüle olması ya da rhTSH kullanımıyla ölçülebilir. Bilateral tiroidektomi ve başarılı RAI tedavi sonrası serum TG'nin saptanmayacak kadar düşük (<2 ng/mL) olması istenmektedir. Ancak cerrahi ve RAI sonrası TG seviyesinin düşmesi birkaç ay sürebilmektedir. Ablasyon sonrası üçüncü ayda ölçüm yapılması önerilmektedir. AntiTG, TG testi için alınan aynı serum örneğinde ölçülmelidir, çünkü bu antikolar (tiroid karsinomlu hastaların %25'inde bulunur) çoğu testte serum TG ölçümlerini olumsuz etkiler (68).

Kırk beş yaş üstü ve cerrahi sırasında net olarak ekstrasitroidal yayılımı görülen, rezidüel hastalık riski yüksek olan/kalan, cerrahi veya RAI tedavisinin etkisiz olacağı düşünülen, ağırlı kemik metastazları olan, cerrahi imkanının olmadığı hastalarda tedavi seçeneği olarak eksternal ışınlama tercih edilmektedir (24).

Sistemik tedavi; cerrahi olarak rezeke edilemeyen, RAI ve radyoterapiye (RT) yanıtı olmayan ve son 6 ile 12 ay boyunca klinik açıdan anlamlı yapısal hastalık ilerlemesine sahip olan hastalarda düşünülebilir.

Metastatik tiroit karsinomlu hastalar için yeni tedavi ajanları arasında lenvatinib, sorafenib, sunitinib, axitinib, everolimus, vandetanib, cabozantinib gibi çok hedefli kinaz inhibitörleri, pazopanib ve BRAF V600E mutasyon önleyicileri, örneğin vemurafenib ve dabrafenib bulunmaktadır (69).

5) Medüller tiroid kanseri

Medüller tiroid kanseri (MTK) bütün tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır. MTK tiroidin nöroendokrin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Sporadik MTK hastalığın tüm vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturur. Kalan olgular kalıtsal sendromlarından oluşur. En sık görülen tip olan MEN 2A ve MEN 2B dir. Ailesel MTK, MEN 2A'nın bir varyantı olarak görülmektedir. Sporadik hastalık tipik olarak yaşamın beşinci veya altıncı dekadında ortaya çıkar. Hastalığın kalıtsal formları daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (70).

Sporadik hastalık tipik olarak üst kutup nodülleri ile birlikte bulunur. Metastatik servikal adenopati ilk tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Solunum yolu ve özofagusta invazyon veya bası semptomları sporadik olan hastaların %15'ine kadar bulunmaktadır (71). Akciğerlerdeki veya kemiklerdeki uzak metastazlar hastaların %5-

10'unda semptomlara neden olmaktadır. MTK hastalarının çoğunda tümörün kalsitonin ve bazen de hormonal olarak aktif peptidler olan adrenokortikotropik hormon (ACTH), kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) salgılayabilmesi nedeniyle ishal, cushing sendromu veya yüzde flushing görülebilir. Somatostatin analogları (örneğin, oktreatid, lanreotid) bu semptomları olan hastalarda yararlı olabilir (72).

Kalıtısal MTK tanılı kişilerle akrabalığı olan hastalar için, mutant RET genlerinin test edilmesi ile klinik semptomlar veya bulgular görülmeden tanı konulabilmektedir (73).

MTK ve MEN 2'nin tüm ailesel formları otozomal dominant geçişlidir. MEN 2A da %95 ve familial MTK'li hastalarda %88 RET protoonkogen mutasyonu bulunur. MEN 2A ve ailevi MTK ile ilişkili mutasyonlar öncelikle ekson 10, 11 ve 13'ün sistein açısından zengin ekstraselüler alanlarının birkaç kodonunda tanımlanmıştır. MEN 2B ve bazı ailesel MTK mutasyonları, 14 ile 16 hücre içi eksonları içinde bulunur. Ekson 11, 13 ve 16'daki somatik mutasyonlar, sporadik MTK tümörlerinin en az %25'inde bulunur. Özellikle de bu aktivasyonu sağlayan kodon 918 mutasyonu tirozin kinaz fonksiyonu ve hastanın daha kötü prognozuyla ilişkilidir.

Klinik olarak sporadik MTK'li hastaların yaklaşık %6'sında RET'de germline mutasyon vardır ve birden fazla (önceden tanısı konmamış) etkilenen bireylerle yeni türlerin tanımlanmasına yol açmaktadır (74).

Tablo 10. Multipl endokrin neoplazi alt tipleri

MEN2A	MTK, Feokromasitoma , Hiperparatiroidizm Varyantları: I. Kütanöz liken amiloidozun eşlik ettiği MEN2A II. Hirschsprung hastalığının eşlik ettiği MEN2A İzole MTK ile seyreden ailesel MTK da MEN2A nın bir varyantı olarak kabul edilmektedir
MEN2B	MTK ve Feokromasitoma Bu hastalıklara tipik yüz görünümü, oftalmik anomaliler, iskelet sistemi malformasyonları ve ganglionöromatözis eşlik eder
MTK: Medüller tiroid kanseri, MEN: Multipl endokrin neoplazi	

a) Evreleme

Tablo 11. Medüller tiroid kanser evrelemesi (AJCC kanser evreleme 7. düzenleme: 2010)

Evre I	T1, NO, MO
Evre II	T2, NO, MO T3, NO, MO
Evre III	T1-2-3, N1a, MO
Evre IVA	T4a, herhangi N, MO T1-2-3, N1b, MO
Evre IVB	T4b, Herhangi N, MO
Evre IVC	Herhangi T ve N, M1

b) Prognostik faktörler

MTK'de 10 yıllık sağ kalım oranları evre I'de %100 , evre II'de %93 , evre III'te %71 ve evre IV'te %21 olarak bulunmuştur (75).

c) Tedavi

MTK için ana tedavi yöntemi cerrahidir. MTK için tedavi edici herhangi bir sistemik tedavi mevcut olmasa da lokal olarak ilerlemiş ve metastatik MTK için vandetanib ve cabozantinib önerilmektedir. Postoperatif levotiroksin desteği tüm hastalar için endikedir. Bununla birlikte TSH baskılanması uygun değildir (76).

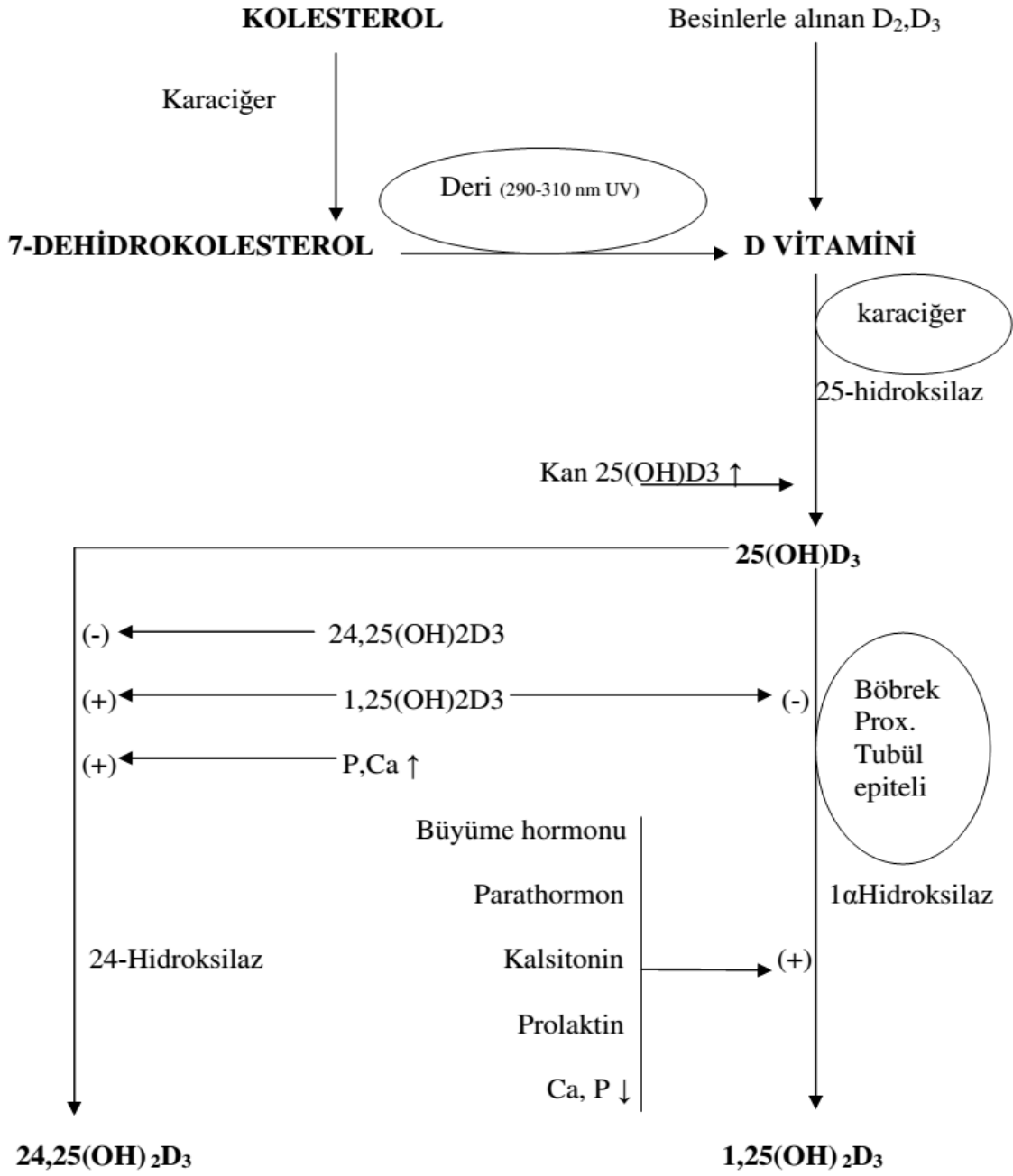
2.3. D Vitamini

Bir ön hormon olan D vitamininin birçok türevidir. Ancak bunlardan özellikle 7-dehidrokolesterol güneş ışığı ile vücutta üretilebildiği için aslında gerçek bir vitamin değildir. Özellikle 7-dehidrokolesterol ve ergosterol pratik önem taşımaktadır. D vitamini aile üyeleri steroidlere benzemektedirler. D vitamini reseptörleri T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkileri sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını devam ettirmekle sınırlı değildir. Aynı zamanda proapoptotik, antiinflamatuvar ve immünmodülatuar özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük D vitamini düzeyinin, kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği olduğu belirtilmektedir (77).

2.3.1. D Vitamini kaynakları ve metabolizması

D vitamininin, kolekalsiferol (D₃) ve ergokalsiferol (D₂) olmak üzere iki ana kaynağı bulunmaktadır. Vitamin D₃ ve D₂ benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir. D₃ 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışınlarının etkisiyle, deride 7-dehidrokolesterolden yapılmaktadır. Oluşan ürün termal olarak labil bir üründür ve bu alternatif olarak biyolojik inert olan luminosterol ve takisterole isomerize olabilir. Böylelikle gereksiz D vitamini sentezi önlenerek canlılığın D vitamini intoksikasyonundan korunması fizyolojik bir kontrol mekanizması ile sağlanmaktadır (78). Bu üretim D vitamininin esas kaynağıdır. Bu dönüşüm deri melanin pigmenti arttıkça azalırken UV ışınına maruz kalma miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemekte ve D vitamini sentezini olumsuz etkilemektedir. Diğer yandan UV ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı zenith açısında D vitamini sentezinde önemli role sahiptir. D₂ ise bitkisel sterol olan ergosterolün irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi için kullanılmaktadır.

Deride 7-dehidrokolesterolün ışınlanmasından oluşan D₃ yine deride depolanabilir. Ancak büyük kısmı D vitamini bağlayan protein (DBP) yardımı ile karaciğere taşınır. DBP'nin 25-hidroksikolekalsiferole (25(OH)D₃) afinitesi kalsitriol ve diğer D vitaminlerinden daha yüksektir. 25(OH)D₃ dolaşımında %88 oranında bu protein bağlı, %0.03 serbest geri kalanı da albümine bağlı olarak taşınırken kalsitriolün ise %85'i DBP ye bağlı %0.4'ü serbest ve geri kalanı albüminle taşınır (79). DBP düzeyi karaciğer hastalıkları ve nefrotik sendromda azalırken gebelik ve östrojen alımında ise artmaktadır. D₃ vitamini esas olarak yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde depolanırken ek olarak barsaklarda, kemiklerde ve böbreklerde de depolanabilir (80). Diyetle bitkisel besinlerden alınan D₂ vitamini ve hayvansal besinlerden alınan D₃ vitamini safra tuzlarının etkisiyle diğer yağda eriyen vitaminlerle birlikte duodenum ve jejunumdan absorbe edilmektedir. Absorbsiyon sonrası şilomikronlarla duktus torasikustan genel kan dolaşımına katılarak karaciğere ulaşmaktadır. Karaciğerde deriden gelen D₃ ile birlikte 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D₃'e dönüşmektedir.



Şekil 2. D vitamini metabolizmasını etkileyen faktörler

25(OH)D₃, kalsidiol olarak da isimlendirilmektedir. 25-hidroksilaz enzimi; oksijen, NADPH ve magnezyum (Mg) gereksinimi duyan hepatik mikrozomal bir enzimdir. 25(OH)D₃ dolaşımında bulunan ihtiyaç ya da fazlalık hakkında fikir verebilen başlıca D vitamini metabolitidir ve yarı ömrü yaklaşık 21 gündür (81).

Biyolojik aktif form olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃) ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saattir ve dolaşımdaki düzeyleri

25(OH)D₃'den 1000 kat daha düşük olmakla birlikte çok sıkı fizyolojik kontrol altındadır (82).

25(OH)D₃ sentezi feed-back mekanizmasıyla zayıf bir şekilde regüle edildiğinden plazma seviyesi yazın artmakta, kışın azalmaktadır. Aşırı güneş ışığına maruz kalan kişilerde 25(OH)D₃ düzeyi, kalsiyum metabolizmasına zararlı bir etkisi olmaksızın 100ng/ml seviyelerine ulaşabilmektedir (80).

25-hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzim olup, bu enzime ait gendeki homozigot mutasyon klasik D vitamini eksikliğine ait bulguların yanı sıra düşük 25(OH)D₃ düzeyine neden olmaktadır (77).

Tablo 12. Bazı besinlerdeki D vitamini düzeyi

Besinler	İçerdiği Vit D (IU/100gr)	Besinler	İçerdiği Vit D (IU/100gr)
Hayvansal gıdalar		Balıklar	
Biftek	12	Sardalya	1500
Karaciğer	20-40	Som	220-440
Anne Sütü	0-10	Karides	150
İnek sütü	0,3-4	Uskumru	120
Terayağı	35		
Peynir	12	Bitkisel Gıdalar	
Kaymak	50	Pancar	0,2
Yumurta sarısı	25	Lahana	0,2

Yüksek dozda D vitamini alımı, 25(OH)D₃'ün plazma düzeyini yükselterek normalin çok üzerine çıkarabilmektedir. Ancak alınan D vitaminin tümü 25(OH)D₃'e dönüştürülmez, adipoz doku tarafından absorbe edilmektedir.

Yine 25(OH)D₃ DBP tarafından bağlanarak böbreğe taşınmaktadır. Böbrek kortikal hücrelerinde 25(OH) D₃ serum kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve parathormon (PTH) konsantrasyonlarına bağlı olarak daha ileri hidroksilasyona uğramaktadır. Ca gerektiren bir reaksiyon sonucu moleküler oksijen ve redükte primidin nükleotidlerinin yardımıyla 1 α -hidroksilaz enzimi tarafından 1,25(OH)₂D₃'ü sentezlemektedir.

Diğer yandan, 25(OH)D₃'ten 1 α -hidroksilaz enzimi yoluyla 1,25(OH)₂D₃'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1 α -hidroksilaz enzimine ait gen ve DVR geni böbrek hücreleri dışında, deri, prostat, plasenta, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda ekspres edilebilmektedir. Belirtilen dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, buldukları dokularda daha çok

intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadıkları bildirilmektedir (77).

DVR nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını geçtikten sonra reseptöre bağlanmaktadır. Her reseptörde; aktif D vitamininin bağlandığı bir ligant bağlayıcı bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmaklı çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. DVR geninin hedef gende eksprese olabilmesi için retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekmektedir. Böylece aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanmaktadır. Sonuç olarak 1,25(OH)₂D₃-DVR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmektedir. Bu transkripsiyonel aktivite koaktivatör ve korepresörler aracılığıyla denetlenmektedir. Böylece DVR-gen ekspresyonu yolu ile Ca bağlayıcı protein (KBP) veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up regüle edilerek aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleştirilmektedir. DVR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, Ca metabolizması yanında hücre proliferasyonu ve immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilmektedir. Diğer yandan aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanarak mitogen-activated protein kinase pathway (MAPK) veya siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi ikinci haberci sistemlerini aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (nongenomik etki). D vitamini nükleer reseptörü ligantına ait genomik ve nongenomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu belirtilmektedir (83).

Kalsitriolün DVR afinitesi diğer D vitamini türevlerinden 3 kat fazladır. Normal şartlarda Ca dengesini kalsitriol kontrol ederken 25(OH)D₃ ise pek çok dokuda 1 α -hidroksilaz bulunduğundan lokal doku dengesinde etkili olabilir (84). D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde gerçekleşmektedir. D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak tüm genomun %0.8-5'ini regüle ettiğini belirtmektedir. Bu durum

aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptoz, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi bir çok durumda görev almasını açıklamaktadır (82).

25(OH)D₃'ün serum seviyesi düşüklüğü hiperparatiroidizm gibi değişiklikler yapmaktadır. PTH hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive ederek hücre içindeki cAMP seviyesini arttırmaktadır. cAMP ise özel bir protein kinazı aktive ederek 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini arttırmaktadır. Ca ve P seviyeleri düşük ve PTH düzeyiyüksekse 1 α -hidroksilaz enzimi aktive olmaktadır. 25-Hidroksilaz enzimi gibi 1 α -hidroksilaz enziminin aktivitesi için de Mg gerekmekte ve Mg ayrıca PTH salgı ve etkisi için gerekli olan cAMP oluşumunda gereken adenilat siklaz aktivitesini arttırmaktadır.

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal Ca ve P emilimini sağlamak ve PTH'nin uyardığı osteoklastik kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunmaktır. Böylece PTH ile birlikte organizmanın Ca ve P dengesi korunmaktadır. Barsak mukoza epiteline gelen 1,25(OH)₂D₃ antiluminal yüzeydeki reseptörü üzerinden nongenomik etki ile intrasellüler Ca artışı, Fosfolipaz C ve Ca yol açarken genomik etki ile de KBP haberci ribo nükleik asit (mRNA) yapılmasını ve redistribüsyonunu sağlamaktadır. Bu spesifik mRNA yardımıyla barsak mukoza hücresinde sentez edilen KBP Ca'un barsaktan kana geçişini düzenlemektedir (85).

1,25(OH)₂D₃ barsaktan Ca emilimini artırdığı gibi, kemikten de Ca mobilizasyonunu sağlayarak kan Ca düzeyini yükseltmektedir. Kemikte 1,25(OH)₂D₃'ün en iyi belirlenmiş etkisi kemik rezorpsiyonudur. Bu etki osteoklast sayısı ve aktivitesinin artması ve kollajen sentezinin azalması ile oluşmaktadır. Osteoklast sayısını arttıran ise osteoblastlardaki membrana bağlı bir protein olan osteoklast diferansiye edici faktör (RANKL) üretilmesidir. Bu sayede osteoblastlar osteoklast ve öncülleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak osteoklast ve prekürsörlerinin farklılaşmasını ve aktivitelerinin artmasını sağlamaktadır. PTH, RANKL üretimini arttıran hormonlardandır. 1,25(OH)₂D₃ osteoblast benzeri immatür hücrelerde kollajen üretimini ve alkalin fosfataz aktivitesini artırırken daha olgun osteoblastlarda bunu inhibe etmektedir. Osteoklasin üretimi sadece olgun osteoblastlarda 1,25(OH)₂D₃ tarafından uyarılmaktadır (22).

24,25-dihidroksikolekalsiferol (24,25(OH)₂D₃) serum seviyesi 1-5 ng/ml dir. D

vitamini büyük miktarlarda oral ya da parenteral alındıktan sonra bu bileşimin serum seviyesi yükselir ve artan kemikte hidroksiapatit $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kristallerinin çökmesini yani kalsifikasyonu sağlayarak plazma Ca'unu düşürücü etki yapmaktadır (86,87).

Tablo 13. D vitamini metabolitlerinin normal değeri

25(OH)D2	4-10 ng/mL
25(OH)D3	12-40 ng/mL
Total 25(OH)D3	15-50 ng/mL
24,25(OH)2D3	1-4 ng/mL
1,25(OH)2D3	
İnfant	70-100 pg/mL
Çocukluk dönemi	30-50 pg/mL
Adolesan	40-80 pg/mL
Erişkin	20-35 pg/mL

Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ çocuklarda erişkinlerde olduğundan daha yüksektir ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün aksine mevsimsel değişiklik göstermemektedir (88). Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyesinin mevcut Ca, P ve PTH değerlerinin ışığında ve tüm D vitamini profili ile birlikte yorumlanması gerekmektedir (89).

Tablo 14. D vitamini düzeyini artıran ve azaltan etkenler

Olumlu Etkileyen Faktörler	Olumsuz Etkileyen Faktörler
Parathormon	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yükseliği
Büyüme hormonu	Kan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yükseliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

İnsanlarda D_2 vitaminin metabolizması ve biyolojik aktivitesi D_3 vitaminine benzemektedir. Bu iki bileşimin biyolojik potansiyelleri ve hidroksilaz tarafından aktive edilmeleri birbirine eşittir (75).

2.3.2. D vitamini metabolizmasının kontrolü

Derideki provitamin D_3 , previtamin D_3 ve vitamin D_3 dönüşümü güneş ışınlarının denetimindedir. D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Bununla birlikte, yüksek dozda D vitamini alındığında $25(\text{OH})\text{D}_3$

sentezindeki bu regülasyon D vitamini zehirlenmesini önlemekte yetersiz kalmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde serum aktif D vitamini düzeyleri son derece dar seviyeler içerisinde değişim göstermekte ve hatta D vitamini zehirlenmesinde bile normal düzeylerde olabilmektedir. Böbrekte 1α -hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve fosfordur. Hipokalsemi artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1α -hidroksilaz enzim aktivasyonu yoluyla aktif D vitamini yapımını artırırken hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan fibroblast growth factor-23 (FGF 23) ve aktif D vitamininin kendisi ise 1α -hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezini inhibe etmektedir. Aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF 23 sentezini artırıp 1α -hidroksilaz enzimini süprese ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Yine kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının aktif D vitamini sentezini stimüle ettiği bilinmektedir.

Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ böbreklerden 24-hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif şekillere metabolize edilmektedir ($24\text{-}25$ dihidroksi vitamin D ve $1,24,25$ trihidroksi vitamin D). Bu enzim tercihen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif D vitamininin etkisini sınırlamaktadır. 24-hidroksilaz enzim aktivitesinin düşük olması; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve hiperkalsemiye ek olarak intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi azaldığında 1α -hidroksilaz enzim aktivitesi artarken 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine, FGF 23'ün, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (90).

Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1α -hidroksilaz enzimi üzerinden negatif geri bildirim bulunmamaktadır. Bu hücrelerde 24-hidroksilaz enzimi sentezlenmekle birlikte fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Keratinositler, ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) ve IFN-gamma keratinositlerde aktif D vitamini sentezini arttırmaktadır. Makrofajların aksine keratinositler de fonksiyonel 24-hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif vitamin D tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamaktadır. D vitaminive metabolitleri birçok dokuda bulunan 24-hidroksilaz enzim tarafından inaktive edilerek safra yoluyla

atılmakta ve kısmen enterohepatik sirkülasyona da katılmaktadır (75, 80).

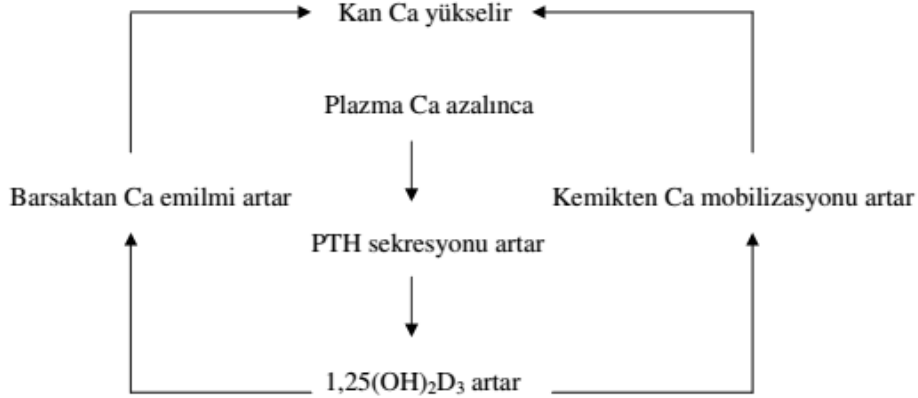
2.3.3. D vitamini eksikliği

Çalışmaların ışığında; 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzeyde (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) olduğu kabul edilmektedir (82).

Tablo 15. 25(OH)D₃ düzeyine göre serum vitamin D ile ilgili tanımlamalar

Serum 25(OH)D ₃ ile ilgili tanımlama	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi için
Ciddi eksikliği	<10 ng/mL
Eksikliği	<20 ng/mL
Yetersizliği	20-30 ng/mL
Yeterliliği	>30 ng/mL

1,25(OH)₂D₃'ün böbreklerde Ca ve P tutulumuna direk olarak etki edip etmediği net olarak bilinmemektedir. 1,25(OH)₂D₃ azaldığında fosfatürinin artması yükselen PTH düzeyi ile açıklanmaktadır. Kanda 1,25(OH)₂D₃ artınca böbrek tubülüs hücrelerinden P reabsorpsiyonu artmaktadır (82).



Şekil 3. D vitamininin etki mekanizması

D vitamininin birçok kronik hastalıkta koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. 1,25(OH)₂D₃'ün eksikliğinin kemik mineral dansitesinde azalma ve bu nedenle fraktür riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (91). Bununla birlikte D vitamini eksikliğinde kas hücresinde intrasellüler Ca metabolizmasının bozulduğu ve kas güçsüzlüğü olduğu belirtilerek, konjestif kalp yetmezliği patogenezinde katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Konjestif kalp yetmezliğinin şiddetinde önemli bir belirteç

olan atrial natriüretik peptidin dolaşımdaki seviyesi ile 25(OH)D₃ seviyesi arasında ters korelasyon tespit edilmiştir (92).

D vitamini eksikliği ve artmış enfeksiyon riski birlikteliğini gösteren bir çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Muhe ve ark.'nın Etiyopyalı 500 riketsli çocukta yaptıkları çalışmada, pnömoni riskinin sağlıklı çocuklara göre 13 kat arttığı tespit edilmiştir (93). Ayrıca Rehman'nın 1994 yılında yapılan bir çalışmasında; sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda haftalık 150 pg D vitamini ve günlük 650 mg Ca tedavisi 6 hafta uygulanmış ve sonraki 6 ay enfeksiyon geçirmediikleri tespit edilmiş ve subklinik D vitamini eksikliğinin enfeksiyon riskini artırdığı açıklanmıştır (94).

D vitamininin hem hücresel hemde hümoral immün cevabın oluşmasında rol aldığı gösterilmiştir. Makrofajlarda lizozomal enzim aktivitesini artırmakta ve fagositozu kolaylaştırarak sitotoksik etkiyi hızlandırmaktadır. Bunu spesifik Fc reseptörlerine aracılık ederek yapmaktadır (95). Ayrıca makrofajlar 1 a-hidroksilaz enzimine sahip oldukları için 25(OH)D₃'ten 1,25(OH)₂D₃'ü kendileri üretebilmektedir. İntrasellüler bir patojen olan tüberküloz basili özellikle makrofajlara yerleşmektedir ve azalmış monosit-makrofaj fonksiyonu tüberküloz enfeksiyonu patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D₃ seviyesi aynı bölgede tüberküloz enfeksiyonu olan çocuklarda daha düşük bulunmuştur ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz riskini artırdığı belirlenmiştir (96).

Rigby ve ark.'a göre; D vitamini makrofajların lenfositlere antijen sunma etkisini azaltmakta ve bunu hücre yüzeyindeki MHC-II'yi azaltarak yapmaktadır (97). Yapılan çalışmalarla D vitamininin T helper 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinler olan Transforming growth faktör (TGF)-beta- 1, interlökin(IL)-1, IL-4, 5 ürettiği böylece in vivo ve in vitro olarak antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini proinflamatuvar T helper1 hücreleri üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-a salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıklardan olan romatoid artritli hastalarda %60 oranında kan 25(OH)D₃ seviyesi düşüklüğü bulunmuştur (77). Romatoid artritli hastalara D vitamini verilmesi ile C reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- a seviyesinde azalma tespit edilmiştir (98).

Aktif D vitamini, TGF-beta'yı azaltarak renal transplantlı olgularda kronik rejeksiyonunun kontrol altına alınmasında etkili olmaktadır (99). Yine aktif D vitaminin;

multipl skleroz, tip1-2 DM, ülseratif kolit, crohn hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, tüberküloz gibi hastalıklardan korunmada etkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (77).

Epidemiyolojik araştırmalarla miyokard enfarktüsü ve 25(OH)D₃ arasındaki ters ilişki gösterilmiştir (100). Özellikle serum 25(OH)D₃ seviyesinin azaldığı kış mevsiminde kardiyovasküler hastalık sıklığındaki artış gösterilmiş, paradoksal olarak Eskimolar'da ateroskleroz riskinin az olması ise D vitaminden zengin olan deniz ürünleriyle beslenmelerine bağlanmıştır (101-102). Zitterman ve ark. kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli rolü olan fiziksel aktivite ile serum 25(OH)D₃ düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir (103).

Worstman ve ark. hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diabet ile birlikteliği sık olan obez hastalarda 25(OH)D₃'ün seviyelerini düşük bulmuşlar ve bunun sebebinin yağ dokusunda fazla miktarda D vitamini depolanması olabileceğini düşünmüşlerdir (104).

Framingham Offspring çalışmasında düşük D vitamini düzeyi 1739 erişkin katılımcı arasında artmış kardiyovasküler olay için risk faktörü olarak bildirilmiştir. 13.000'den fazla yetişkinin analiz edildiği Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerine göre, düşük D vitamini düzeyi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin yaygınlığı ile ilişkili olmasına rağmen tüm nedenlere bağlı mortalite ile olan ilişkisi, bu risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur (105).

2.3.4. D vitamini ve kanser

D vitamininin antineoplastik aktivitesi içinde birçok hücre serisinde gerçekleşebilen proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonu, programlanmış hücre ölümünün indüksiyonunun yanı sıra anjiyogenezis ve invazivitenin inhibisyonun rol oynadığı düşünülmektedir (77).

En güçlü epidemiyolojik gösterge, D vitamini kullanımının kolon kanseri riskini azalttığını gösteren prospektif çalışmalardır (106).

Kanser mortalitesinin ekvatoran kutuplara doğru ilerledikçe arttığı geçen yüzyılın başlarında bildirilmiştir. 1940'lı yıllarda kanser mortalitesinin kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre yüksek olduğu, 1980'li yıllarda ise kolorektal

kanser ve yaşanan enlem arasındaki ilişki bildirilmiştir. Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarına maruziyetin bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmaların çoğu klinik çalışmalar olup güneş ışınlarından yeteri kadar faydalanamayan dolayısıyla D vitamini düzeyi düşük olan ülkelerde yapılmıştır. 1095 erkek olguyu içeren bir çalışmada serum 25(OH)D₃ düzeyinin 25 nmol/L'nin üzerinde bulunmasının total kanser insidansında %17 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. 16.818 erişkini kapsayan geniş ölçekli bir başka çalışmada; total kanser mortalitesi ile D vitamini arasında bir ilişki saptanamamıştır. Diğeryandan oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı, kanser tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. Örnek olarak; D vitamini desteği alanlarda meme kanseri riski düşük bulunmuş iken, kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlar farklılık arz etmektedir (107-108).

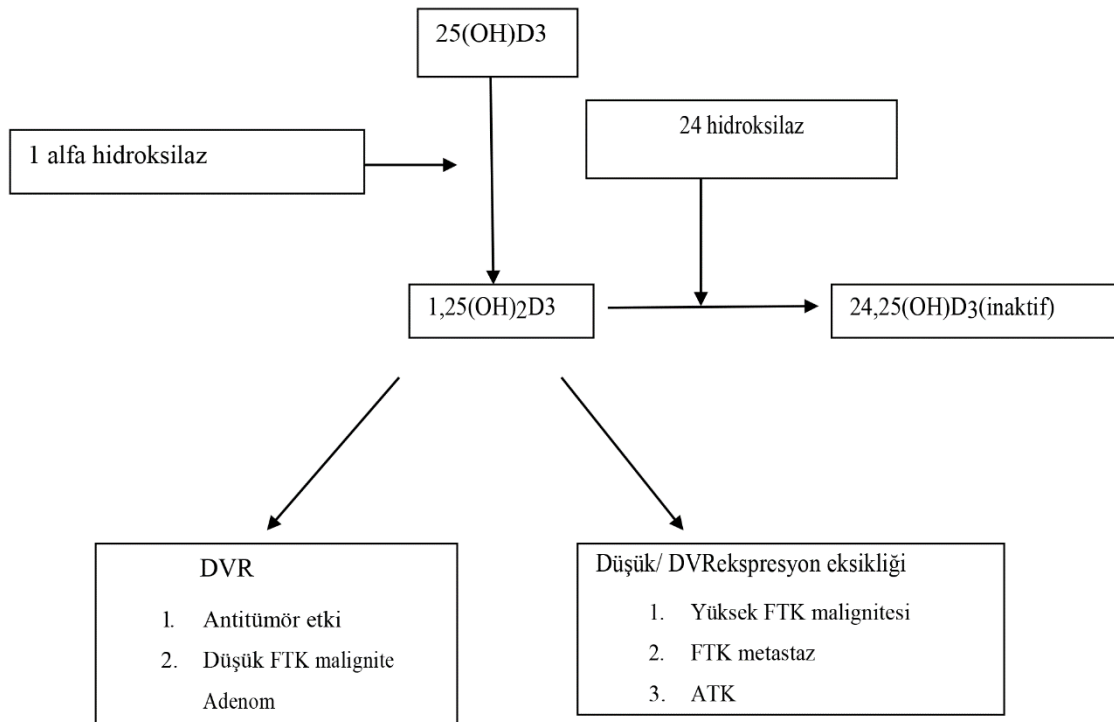
Kalsitriol düzeyleri dışında DVR gen polimorfizmleri, Penna-Martinez ve ark. tarafından analiz edilmiştir. ApaI, TaqI, BsmI ve FokI SNP araştırılmıştır. FTK'ye karşı koruma, ApaI ve FokI polimorfik varyantlarının AA ve FF alleleriyle, haplotip tABF (haplotip tABF ile FTK riski artarken) ile ilişkilendirilmiştir. Sharma ve arkadaşları, TK hücrelerini DVR agonistleriyle tedavi ettmişler ve FF FokI genotipinin bu kimyasal bileşiklere nispeten dirençle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (109).

Khadzkou ve arkadaşları, 35 hastanın (26'sı kadın) doku örneklerinin immünohistokimyasal boyanması ile PTK hücrelerini normal tiroid follikül hücreleriyle karşılaştırıldığında DVR ve 1a-hidroksilaz ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir. PTK metastazlarında belirgin olarak daha düşük DVR immünreaktivitesi kaydedilmiştir. Bu bulgular DVR ve 1a-hidroksilaz ekspresyonunun artırılması koşuluyla PTK'nin olumlu bir prognozu olduğunu göstermektedir (110).

D vitamini inaktive etme görevi doğrultusunda artan 24-hidroksilaz seviyeleri, TK'nin olumsuz özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. Zou ve arkadaşları CYP24A1 geni aşırı ekspresyonunun, 60 hastanın doku örneklerinde gerçek zamanlı RT-PCR ile ölçülen enzimin gen ekspresyonuna dayalı olarak PTK için kötü bir prognoz gösterdiğini bildirmektedirler (111). Aynı şey PTK'ye sahip 100 hastanın normal ve kanserli doku kesitlerinde CYP24A1 gen ekspresyonunu gerçek zamanlı kantitatif PCR ile inceleyen Balla ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır. Tümör malignite değişkenleri (yani vasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve

hipotiroidizm), CYP24A1 gen ekspresyonu ile korele olarak bulunmuştur (112). Sharma ve arkadaşları tarafından başlangıçtaki 24-hidroksilaz mRNA düzeyleri yüksek olan hücrelerde kalsitriol direnci gözlemlenmiştir (109). CYP24A1'in bazı haplotipleri Penna-Martinez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kalsitriol konsantrasyonlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur (130).

Clinckspoor ve arkadaşları, 72 hastadan alınan normal tiroid, folliküler adenom ve primer tiroid kanseri dokusu örneklerinde DVR, CYP24A1 ve CYP27B1'in proteinlerini (immünohistokimyasal olarak) ve gen ekspresyonunu (gerçek zamanlı niceliksel RT-PCR ile) incelemiştir. DTK ve adenomda 3 proteinin mRNA ekspresyonu normal tiroid dokusuna kıyasla artmıştır. Lenf nodu metastazı olan hastaların PTK dokularında DVR ve CYP24A1 ekspresyonu, lenf nodu tutulumu olmayan PTK olgularından daha düşük bulunmuştur. ATK doku örneklerinde genellikle DVR ekspresyonu yokluğu ve yüksek mitotik indeks (Ki67:%30) bulunmuştur. ATK dokularında DVR, CYP24A1 ve CYP27B1 immünreaktivitesi olmayan daha fazla örnek varlığı vurgulanmıştır (113).



Şekil 4. DVR ekspresyonu ve malignite ilişkisi

Sonuç olarak yukarıdaki değerlendirmeler bir bütün olarak ele alındığında; yapılan epidemiyolojik çalışmalarda rikets, osteomalasi gibi hastalıkların önlenmesi ve

normal kemik kalitesinin idamesi için serum 25(OH)D₃ düzeyinin 20 ng/mL'nin üzerinde tutulması önerilmekle birlikte, kanser, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalık riskini azaltmak için serum 25(OH)D₃ düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu düzeyleri sağlamak için ise günde en az 800-1000 U D vitamini alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Günde 2000 U'ye kadar D vitamini desteğinin çocukluk ve erişkin yaş grubunda D vitamini toksisitesine yol açmayacağı bildirilmektedir. Amerikan Tıp Enstitüsü tarafından yayımlanan bir rapora göre oral D vitamini desteğinin tolere edilebilen üst sınırları belirlenirken hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve ektopik kalsifikasyon oluşturmamasına dikkat edilmesi vurgulanmaktadır. Buna göre; D vitaminin oral desteği için tolere edilebilen üst sınırlar; 0-1 yaş için 1000U/gün, 1-3yaş için 2500U/gün, 3-8 yaş için 3000 U/gün, 9 yaş üzeri, erişkin ve hamileler için ise 4000 U/gün olarak bildirilmiştir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi (YYÜ) Hastanesi endokrinoloji polikliniğine 01.01.2010-15.06.2017 tarihleri arasında başvuran, tiroid nodülü tanısı konulan ve tiroidektomi yapılmış 179 hastadan oluşturduk. Çalışmamızda cinsiyet ve yaş farkı gözetilmedi (yaş 18-90). Etik kabul yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi etik kuruldan 24.10.2017 tarihinde 1 numaralı karar olarak alındı. Hastalar için çalışmaya alınma kriterleri; yakın zamanda kan transfüzyonu öyküsünün olmaması, tedavi amaçlı herhangi bir ilaç ve mineral takviyesi almamış olması, kronik böbrek yetmezliği olmaması ve totale tamamlayıcı tiroidektomi olmuş hastalarda eski patoloji sonucunun bilinmesi olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen olguların tiroidektomi yapıldığı tarihteki yaş, cinsiyet, serum 25(OH)D3, Ca, P, PTH, TSH, albumin, kreatinin, antiTG, antiTPO düzeyleri ve patoloji sonuçları hastanemizin bilgisayar sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi.

Biyokimyasal analiz için jelli tüplere alınan kan örneklerinden serum kreatinin, Ca, P ve albümin düzeyleri Roche/Hitachi cobas C 501 analizöründe kolorimetrik test yöntemiyle çalışılmıştı. AntiTG, antiTPO düzeyleri arcihitectci 16200-abbott analizöründe, serum PTH düzeyleri ise Roche/Hitachi cobas E 601 analizöründe kemilüminesans yöntemi ile çalışılmıştı.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi yapıldı. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede cinsiyette ayrı ayrı olmak üzere pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (ver: 21.0) istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi (YYÜ) Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran, tiroid nodülü tanısı konulan ve tiroidektomi yapılmış 179 hasta alındı. Olgular; 160 kadın (%89.3) ve 19 erkekten (%10.7) oluşmaktaydı. Kadınlarda ortalama yaş 44.3 ± 13.481 , erkeklerde ortalama yaş 50.6 ± 18.267 olarak bulundu.

D vitamin düzeyleri; ortalama 15.016 ± 5.3579 , kadınlarda 14.473 ± 4.9999 , erkeklerde 19.584 ± 6.1981 olarak saptanmış olup cinsiyet ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Kadınlarda D vitamini düşüklüğü daha sık tespit edildi (p:0.001). Tümör veya nodüllerin boyutu ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki görülemedi (p:0.227).

Tablo 16. Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Kadın N:160	Erkek N:19	P
Yaş (ortalama) \pm SD	44.30 \pm 13.481	50.63 \pm 18.267	0.065
Vitamin D ng/ml \pm SD	14.473 \pm 4.9999	19.584 \pm 6.1981	0.001
Tümör veya nodüllerin en büyük çapı cm (median) \pm SD	2.261 \pm 1.7304	2.763 \pm 1.7098	0.227

N:Vaka sayısı, SD: Standart sapma

Genel olarak bakıldığında 101 benign tanı (K/E 91/10), 78 malign tanı (K/E 69/9) alan olgu bulundu ve cinsiyet ile benign-malign neoplazm arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (p:0.724). Yine D vitamini seviyeleriyle ile benign-malign neoplazm arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (p değeri:0.653). Ayrıca TAB ile benign-malign neoplazm arasında da ilişki bulunmadı (antiTG için p:0.121 ve antiTPO için p:0.863). Nodül boyutunun benign tanılarda daha yüksek olması USG'de benign natür gösteren nodüllerin boyut takibine alınabilmesi nedenine bağlandı. Son olarak yaş ile benign-malign neoplazm arasında ilişki bulunamadı (p:0.922).

Tablo 17. Benign-Malign tanı ayırımına göre istatistiksel veriler

	Benign 179/101	Malign 179/78	P
Cinsiyet: Kadın/Erkek	91/10	69/9	0.724
Yaş(median) ± SD	44.88±12.848	45.09 ±15.739	0.22
Vitamin D3 ng/ml (ort.) ± SD	14.857± 5.1759	15.222±5.6120	0.653
Anti TG pozitif N:36	20	16	0.121**
Anti TG negatif N:59	42	17	
Anti TPO pozitif N:24	9	15	0.863**
Anti TPO negatif N:34	12	22	
Nodül çapı cm (median)* ±SD	2.682 ±1.7176	1.838±1.5875	0.001
* Ultrasonografik olarak benign karakterdeki nodüllerin nodül çapı yüksek olduğu halde operasyon açısından bekletilerildiği için benign nodüllerin çapı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki nodül çapları postoperatif patoloji raporundaki nodül çaplarıdır. ** Chi-square testi kullanılmıştır N:Vaka sayısı, SD: Standart sapma			

D vitamini düzeyi <10ng/ml, 11-19 ng/ml ve >19ng/ml (WHO D vitamini eksikliği seviyeleri baz alınarak) olarak yapılan kategorilendirmede, bu üç grup ile benign-malign neoplazm arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.89).

Tablo 18. Kategorize edilmiş D vitamini ve benign-malign neoplazm ilişkisi

		Benign	Malign	Toplam	
D vitamini kategori ng/ml	0-10	Vaka sayısı	20	14	34
		D vitamini 0-10 kategorisinde %	58.8%	41.2%	100%
	11-19	Vaka sayısı	64	49	113
		D vitamini 11-19 kategorisinde %	56.6%	43.4%	100%
	>19	Vaka sayısı	17	15	32
		D vitamini >19 kategorisinde %	53.1%	46.9%	100%
Toplam		Vaka sayısı	101	78	179
		D vitamini kategorisindeki %	56.4%	43.6%	100%
PearsonChi-Square: 0.894					

D vitamini düzeyi <10ng/ml, 11-19ng/ml ve >19ng/ml (WHO D vitamini eksikliği seviyeleri baz alınarak) olarak yapılan kategorilendirmede bu üç kategoride bulunan benign-malign neoplazi alt tanıları arasında da anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.902).

Tablo 19. Kategorize edilmiş D vitamini ve benign-malign neoplazm alt tanıları arasındaki ilişki

Patolojik tanı		MNG	PTK	HT	Folikuler adenom	MTK	NHP	Graves	FTK	Toplam	
D vitamini Kategori	0-10	Vaka sayısı	13	13	3	1	0	3	0	1	34
		D vit. 0-10 kategorisinde %	38.2 %	38.2 %	8.8%	2.9%	0%	8.8%	0%	2.9%	100%
		Patolojik tanı içinde %	17.3 %	17.8 %	23.1 %	25%	0%	42.9 %	0%	33,3 %	19%
	11-19	Vaka sayısı	48	46	8	2	1	4	2	2	113
		D vit. 11-19 kategorisinde %	42.5 %	40.7 %	7.1%	1.8%	0.9%	3.5%	1.8%	1.8%	100%
		Patolojik tanı içinde %	64%	63%	61.5 %	50%	50%	57.1 %	100 %	66.7 %	63.1%
	>19	Vaka sayısı	14	14	2	1	1	0	0	0	32
		D vit.>19 kategorisinde %	43.8 %	43.8 %	6.2%	3.1%	3.1%	0%	0%	0%	100%
		Patolojik tanı içinde %	18.7 %	19.2 %	15.4 %	25%	50%	0%	0%	0%	17.9%
Toplam	Vaka sayısı	75	73	13	4	2	7	2	3	179	
	D vit. kategorisinde%	41.9 %	40.8 %	7.3%	2.2%	1.1%	3.9%	1.1%	1.7%	100%	
	Patolojik tanı içinde %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100%	

PearsonChi-Square:0.902
MNG:Multi nodüler guatr, **PTK:** Papiller tiroid kanseri, **HT:** Hashimoto tiroiditi, **MTK:** Medüller tiroid kanseri, **NHP:**Nodüler hiperplazi, **FTK:** Foliküler tiroid kanseri

Patolojik tanılarına göre yapılan istatistiklerde malign veya benign tanıların herbiri birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı sonuç olmamakla birlikte (p:0.056) en düşük D vitamini düzeyi FTK (ort: 9.967 ng/ml) grubunda tespit edildi. Tümör boyutlarına bakıldığında ise sadece MTK, FTK tanısı (sırasıyla 2, 3 olgu) alan grup ile graves tanısı alan grup (2 olgu) arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Ancak hem MTK, FTK hemde graves tanılı hasta sayısının az olması nedeniyle bu bağlantıyı kurmak gerçekçi olmayacaktır. Şuda unutulmamalıdır ki tüm çalışma hastalarında en büyük tümör çapına sahip tanıların MTK, FTK (sırasıyla 3.35 cm, 3.5 cm) grubunda görülmesi dikkat çekicidir.

Tablo 20. Patolojik tanılara göre istatistiksel veriler

Patolojik tanılara göre istatistiksel veriler		N	Ort./st sapma	Min.	Mak.	p.
Yaş	MNG	7 5	45.92±12.534	24	75	0.156
	PTK	7 3	44.84±15.879	19	87	
	HT	1 3	40.00±13.880	18	70	
	Foliküler adenom	4	46.75±13.074	37	66	
	MTK	2	57.00±18.385	44	70	
	NHP	7	49.00±6.325	40	57	
	Graves	2	19.50±2.121	18	21	
	FTK	3	43.33±11.930	35	57	
Vitamin D ng/ml	MNG	7 5	15.195±4.9714	4.1	28.2	0.056
	PTK	7 3	15.190±5.3586	6.0	31.8	
	HT	1 3	14.323±6.3033	1.6	23.4	
	Foliküler adenom	4	17.000±5.8389	9.7	23.7	
	MTK	2	24.250±9.6874	17.4	31.1	
	NHP	7	10.947±4.6273	6.5	17.8	
	Graves	2	15.050±2.1920	13.5	16.6	
	FTK	3	9.967±2.9872	6.6	12.3	
Tümör veya nodülerin en büyük çapı (cm)	MNG	7 5	2.940 AB±1.7276	0.3	8.5	0.001
	PTK	7 3	1.729 AB±1.4718	0.1	6	
	HT	1 3	1.785 AB±1.6344	0.1	5	
	Foliküler adenom	4	2.625 AB±1.2500	1	4	
	MTK	2	3.350 A±4.4548	0.2	6,5	
	NHP	7	2.229 AB±1.3537	0.1	4	
	Graves	2	0.550 B±0.6364	0.1	1	
	FTK	3	3.500 A±1.5000	2	5	
MNG: Multi nodüler guatr, PTK: Papiller tiroid kanseri, HT: Hashimoto tiroiditi, MTK: Medüller tiroid kanseri, NHP: Nodüler hiperplazi, FTK: Foliküler tiroid kanseri N: Vaka sayısı						
Not: AB yazılı olanlar arasında anlamlı fark yoktur.A yazılı olanlarla B yazılı olan arasında anlamlı fark bulunmuştur.						

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile lenf nodu metastazı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (p:0.35). Ancak tümör boyutu artışı ile lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon görüldü (p:0.007).

Tablo 21. Metastatik lenf nodu tutulumu ile D vitamini ve nodüllerin boyutu arasındaki ilişki

	Metastatik lenf nodu negatif N:61	Metastatik lenf nodu pozitif N:17	P
Vitamin D ng/ml ± SD	14.875±5.6885	16.465±5.3031	0.305
Nodüllerin en büyük çapı cm (median) ± SD	1.587±1.4332	2.741±1.8214	0.007

N:Vaka sayısı, SD: Standart sapma

Yaptığımız çalışmada kadın veya erkeklerde antiTPO ve antiTG antikor varlığı anlamlı fark göstermedi (sırasıyla: p:0.594 ve p:0.911).

Tablo 22. AntiTPO ve cinsiyet arasındaki ilişki

Cinsiyet		Kadın	Erkek	Toplam	
AntiTPO	Negatif	Vaka sayısı	28	6	34
		Cinsiyet	57.1%	66.7%	58.6%
		Toplam	48.3%	10.3%	58.6%
	Pozitif	Vaka sayısı	21	3	24
		Cinsiyet	42.9%	33.3%	41.4%
		Toplam	36.2%	5.2%	41.4%
Toplam	Vaka sayısı	49	9	58	
	Cinsiyet	100%	100%	100%	
	Toplam	84.5%	15.5%	100%	

Pearson Chi-Square: 0.594

Tablo 23. AntiTG ve cinsiyet arasındaki ilişki

Cinsiyet		Kadın	Erkek	Toplam	
AntiTG	Negatif	Vaka sayısı	52	7	59
		Cinsiyet	61.9%	63.6%	62.1%
		Toplam	54.7%	7.4%	62.1%
	Pozitif	Vaka sayısı	32	4	36
		Cinsiyet	38.1%	36.4%	37.9%
		Toplam	33.7%	4.2%	37.9%
Toplam	Vaka sayısı	84	11	95	
	Cinsiyet	100%	100%	100%	
	Toplam	88.4%	11.6%	100%	

Pearson Chi-Square: 0.911

AntiTPO antikoru pozitif olan olgular daha genç (p:0,003) ve nodüllerin çapları daha küçüktü (p :0.001). D vitamini düzeyi ile antiTPO antikorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.301).

Tablo 24. AntiTPO ile D vitamini ve nodüllerin boyutu arasındaki ilişki

	AntiTPO negatif N:34	AntiTPO pozitif N:24	P
Yaş±SD	48.38 ± 23	36.25 ± 18	0.003
Vitamin D ng/ml ± SD	15.226 ± 4.1	13.679 ±1.6	0.301
Nodüllerin en büyük çapı cm (median) ± SD	3.047 ± 0.1	1.517 ± 0.1	0.001
N:Vaka sayısı, SD: Standart sapma			

AntiTG antikoru ile nodül çapı ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla: p:0.153 ve p:0.153). D vitamini düzeyi ile antiTG antikorları arasında da anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.296).

Tablo 25. AntiTG ile D vitamini ve nodüllerin boyutu arasındaki ilişki

	AntiTG negatif N:59	AntiTG pozitif N:36	P
Yaş±SD	45.92±15.721	44.15±14.657	0.153
Vitamin D ng/ml±SD	15.165±4.9	14.047 ±5.1	0.296
Nodüllerin en büyük çapı cm (median) ±SD	2.353±1.5	1.836 ±1.9	0.153
N:Vaka sayısı, SD: Standart sapma			

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

TK nadir görülen kanserlerdir. Tüm malign neoplaziler içinde %1'lik orana sahiptir. ABD nüfusu için, yaşam boyu TK tanısı alma riski % 1.2'dir. TK endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir. TK görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. En sık 30-70 yaş arasında görülmektedir. Kadınlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde ve yaşlılarda prognoz, kadın ve gençlere göre daha kötüdür. Kadınlardaki malignitelerin %1.5, erkeklerde ise %0.5'inden sorumludur. TK, ABD'de kansere bağlı ölümlerin kadınlarda %0.17, erkeklerde ise %0.26'sından sorumludur. TK insidental tespit edilen asemptomatik hastalıktan surveyi 6 ay civarında olan ATK'ye kadar değişik seyirler gösterebilmektedir (40).

Türkiye'de TK prevalansı ile ilgili çalışmalara dayalı net veri eksikliği olmasına rağmen, İzmirli ve ark. tarafından 52214 kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada TK'nin %4 oran ile ülkemizde en sık görülen 10 kanser tipi arasında yer aldığı gözlenmiştir (42). Eser ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada; Türkiye'de TK insidansı kadınlarda %8.8 erkeklerde ise %2.1 olarak bildirilmiştir (43).

HT en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Dünya genelinde 100.000 kişi başına 30-150 insidansa sahiptir. Kadınlarda çarpıcı olarak yüksek orandadır (5-20: 1) (9). HT ile ilgili bazı serilerde %30'a varan değişik oranlarda TK birlikteliği bildirilmiştir. HT, TSH değerlerinin yüksekliğinin en yaygın nedenlerindedir ve TK için bir risk faktörü olabiliceği belirtilmiştir (114).

Bir derlemede, İİAB (sitoloji sonuçlarına bakılmıştır) yapılan popülasyonda HT ve PTK arasında ilişki olmadığı belirtilmektedir. HT'li hastalarda PTK prevalansı %1.2 ve ortalama risk oranı 0.69 olarak bulunmuştur. Buna karşılık tiroidektomi sonrası histoloji sonuçları değerlendirilen popülasyonda HT ve PTK arasındaki ilişki görülmektedir (HT tanılı hastalarda PTK prevalansı %27.56, ortalama risk oranını 1.59) (11). Buna karşın, çeşitli cerrahi çalışmalarda tiroid nodülü olan HT'li veya HT'siz hastalarda malignite görülme riskinin benzer olduğu bildirmiştir (9-10).

Tüm bu bilgilere rağmen HT ile TK arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda bu iki hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır.

Kim ve ark. antiTG pozitifliği ile TK (OR, 1.61) arasında ilişkiyi ilk vurgulayanlar içerisinde (6). Boi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da tiroid nodüllerinde TAB varlığının, şüpheli veya malign sitoloji için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (115). Azizi ve ark. çalışmalarında TAB'larla özellikle erkeklerde TK gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (116). NHANES analizine göre antiTG ve antiTPO'nun bir arada bulunmasının tek başına antiTG den daha patolojik olduğu belirtilmektedir (117). Yine Wu ve ark. yaptığı çalışmada TAB seviyeleri, PTK tanısı alan nodüllerde benign nodüllerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. TAB'lar PTK için prediktör olabilir denilmektedir (118). Kim ve ark.'nın İİAB verilerine dayalı çalışmalarında ise antiTG titresinin TK için bir belirteç olabileceği ancak antiTPO ve PTK arasında hiçbir korelasyon tespit edilmediği vurgulanmıştır (11). Fiore ve ark. yaptığı çalışmada TAB varlığı ile PTK arasında zayıf bir ilişki olduğu belirtilmiştir (119). Gabalec ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada antiTG ve antiTPO durumunun TK riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmektedir (8).

Yaptığımız çalışmada TAB ile tiroid benign-malign neoplazmaları arasında herhangi bir ilişki bulamadık (antiTG için p:0,121 ve antiTPO için p:0,863). Ancak antiTPO antikoru pozitif olan olgular, daha genç (36.25 ± 18) (p:0.003) ve nodüllerin çapları daha küçüktü (1.517 ± 0.1) (p:0.001). AntiTG antikoru ile nodül çapı ve yaş arasında anlamlı ilişki bulamadık (sırasıyla p:0.153, p:0.153). Ek olarak D vitamini düzeyi ile antiTG ve antiTPO antikoru arasında da anlamlı ilişki bulamadık (sırasıyla p:0.29 ve p:0.30).

Gerland'ın 1980 yılında kanser oranları ile Kuzey-Güney ilişkisini ortaya koyan çalışmasında coğrafik olarak kuzey bölgelerinde yüksek kanser insidansları tespit edilmiştir (15). Giovannucci'nin yaptığı çalışma; D vitamini kansere karşı koruyucu olduğu görüşünü güçlendiren sonuçlara dikkat çekmiştir. Bu çalışmaların sonucunda kolon, prostat ve meme kanserlerinden ölümlerin yaz aylarında %30 daha az gözlemlendiği tespit edilmiştir (16).

D vitamini araştırmaları esnasında D vitamini nükleer reseptörleri (DVR) meme, prostat, kolon, tiroit kansinomu ve lösemide de tanımlanmıştır (10). D vitamini antineoplastik aktivitesi içinde, birçok hücre serisinde gerçekleşebilen proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonu, programlanmış hücre ölümünün

indüksiyonunun yanı sıra anjiyogenezis ve invazivitenin inhibisyonun rol oynadığı düşünülmektedir (77). In vitro deneyler hormonun antiproliferatif etkilerini kanıtladığı halde, bunları gözlemek için gereken dozlar, insan kanında in vivo olarak kaydedilenlerden yüksektir, azaltılmış kalsitriol konsantrasyonunun önemini yorumlamak zordur (120).

Bazı retrospektif ve metaanaliz çalışmaları, düşük D vitamini düzeylerinin bazı kanser türlerinin (kolorektal, meme, prostat ve mesane) görülme riskini artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca D vitamini yetersizliğinin ileri evre kolorektal, meme ve prostat kanserlerinde metastaz ve rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (128). En güçlü epidemiyolojik gösterge, D vitamini kullanımının kolon kanseri riskini azalttığını gösteren prospektif çalışmalardır (106).

Bir çalışmada (1095 erkek olguyu içeren) serum 25(OH)D₃ düzeyinin 25 nmol/L'nin üzerinde bulunmasının total kanser insidansında %17 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. 16.818 erişkini kapsayan geniş ölçekli bir başka çalışmada; total kanser mortalitesi ile D vitamini arasında bir ilişki saptanamamıştır. Diğer yandan oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı, kanser tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. Örnek olarak; D vitamini desteği alanlarda meme kanseri riski düşük bulunmuş iken, kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlar farklılık arz etmektedir (107,108).

Bir çalışmada; D vitamini düzeyi ile kolorektal kanser sıklığı arasında ters bir orantı tespit edilmiştir. Bu çalışmada serum 25(OH)D₃ düzeyi 80 nmol/L nin üzerinde ölçülen olgularda, 50 nmol/L nin altında ölçülenlere göre kolorektal kanser sıklığında %72 oranında azalma saptanmıştır (121).

Dört yıl süren prospektif bir çalışmada; günde 1100 U D vitamini ve 1500 mg Ca desteğinin verildiği 1179 postmenapozal kadında sadece D vitamini veya Ca desteği sağlananlara göre tüm kanser sıklığında %77 oranında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada serum 25(OH)D₃ düzeyi 28.8'den 38.4 ng/ml'ye yükseltilmiştir (122).

Tiroid kanserlerine spesifik olarak yazılan birkaç yayın, kanser hastaları ile kontroller arasında D vitamini durumunda önemli bir farklılık olmadığını göstermektedir. Laney ve ark., 45 remisyonda TK hastası, 24 aktif TK hastası ve 42 tiroid nodüllü vaka arasında 30 ng/ml'nin altında olan 25(OH)D₃ konsantrasyonlarının oranlarının farklı olmadığını bulmuşlardır (123).

Jonklaas ve ark. tiroidektomiden önce (48 kanser tanılı olgu, 17 benign tiroid hastalığı) 65 ötiroid hastayı araştırmış ve vitamin D durumunun TK tanısı ile ilişkili olmadığını ayrıca kanser hastalarının evresiyle de ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (124).

Lizis-Kolus ve ark. 40 kadın PTK hastasında ve 40 kadın HT hastasında benzer şekilde suboptimal kalsidiol konsantrasyon prevalansını bulmuşlardır (125). Çelişkili sonuçlar diğer gruplar tarafından da bildirilmiştir. Şahin ve ark. yaptığı çalışmada; PTK hastalarının %71'inde (166/235) D vitamini eksikliği bulunmasına (kalsidiol <20 ng/ml) karşın kontrol grubunun %59'unda (64/108) D vitamini eksikliği tespit edilmiş ve PTK hastalarında D vitamini eksikliği daha sık görülmüştür (p:0.026) (126).

Roskies ve ark. tarafından Montreal'deki bir TK merkezinde yapılan çalışmada; tiroidektomi yapılan hastalarda malignite ve vitamin D eksikliği (preoperatif kalsidiol seviyeleri 15 ng/ml'den düşük) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 12 DTK hastasından 9'unda (%75) D vitamini eksikliği varken 88 tiroid nodülü hastasından 33'ünde (%37.5) D vitamini eksikliği bulunmuştur (127).

Kim ve ark. PTK için tiroidektomi yapılan 548 kadını incelemiştir. Bu olgular arasında 1 cm'den büyük veya lenf nodu tutulumu olan tümörlü hastalarda ameliyat öncesi D vitamini konsantrasyonları anlamlı derecede düşük bulunmuştur (128). Penna-Martinez ve ark. bazı CYP24A1 haplotipli hastalarda DTK ve düşük kalsidiol seviyeleri arasında bağlantı bulmuştur (129).

Yapılan 3 çalışmada, TK hastalarında serum 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonlarının kontrollerle karşılaştırıldığında azaldığı bildirilmiştir. Penna martinez öncülüğünde yapılan iki çalışmada da 25(OH)D₃ serum konsantrasyonları incelenen hasta popülasyon örnekleri arasında farklılık göstermemiştir. Penna-Martinez önderliğindeki grup, PTK ve FTK hastalarının serumlarını (2009 çalışmasında sırasıyla 132 ve 40 ve 2012 araştırmasında 173 ve 38) sağlıklı kontrollere (sırasıyla 321 ve 104) karşılaştırmıştır (129,130,131). Stepien ve ark. çalışmalarına 27 PTK, 16 FTK, 7 ATK, 34 nontoksik multinodüler guatr hastası ve 26 sağlıklı gönüllü dahil etmiştir. Tüm kanser vakalarında kalsitriol konsantrasyonu azalmış olarak tespit edilmiş ve ATK tanılı kişilerde en düşük seviyede seyrettiği görülmüştür. Ayrıca, 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonları kanser evresine bağımlı bulunmuştur. Evre ne kadar ileri olursa konsantrasyon o kadar düşük görülmüştür (131).

D vitamini takviyesine ilişkin olarak Zhang ve diğer otörler yaptıkları son incelemede; şu an ki kesin verilerin vitamin replasmanının tiroid kanserogenezine olumlu ya da olumsuz bir etkisini destekleyemeceğini bildirmişlerdir (132).

Yaptığımız çalışmada D vitamin düzeyleri; ortalama 15.016 ± 5.357 ng/ml, kadınlarda 14.473 ± 4.999 ng/ml ve erkeklerde 19.584 ± 6.198 ng/ml idi ve cinsiyet ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki vardı. Kadınlarda D vitamini düşüklüğü daha sıktı (p: 0.001). Genel olarak bakıldığında 101 benign tanı (K/E:91/10), 78 malign tanı (K/E:69/9) alan olgu retrospektif olarak incelendi. D vitamini seviyeleriyle benign-malign neoplazm arasında da herhangi bir ilişki yoktu (p:0.653).

WHO nun D vitamini eksikliği seviyeleri baz alınarak <10 ng/ml, 11-19 ng/ml ve >19 ng/ml olarak yapılan kategorilendirmede; bu üç grup ile benign-malign neoplazi arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0.89). Bu üç kategoride bulunan benign-malign neoplazi alt tanıları ve D vitamini düzeyi arasında da anlamlı farklılık yoktu (p:0.902).

Patolojik tanılarına göre yapılan istatistiklerde malign veya benign tanıların herbiri birbiriyle D vitamini düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı sonuç olmamakla birlikte (p:0.056) en düşük D vitamini düzeyi FTK (ort:9.967 ng/ml) grubunda tespit edildi.

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı herhangi bir ilişki bulamadık (p:0.35). Ancak tümör boyutu artışı ile lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon tespit ettik (p:0.007). Çalışmamızda D vitamini, tiroid antikolarıyla benign-malign neoplazm arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

D vitamini replasmanının tüm kanser hastalarında prognozu olumlu etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmamızda da D vitamini eksikliğinin TK hastalarının neredeyse tamamında mevcut olması TK'de D vitamini düşüklüğünün kötü risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız FTK ile D vitamini eksikliği arasında özel bir ilişki olabileceğini vurgulayabilir. Bunun araştırılması için daha geniş vaka serilerinin olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Osman EKİNCİ: 25 Hidroksi Vitamin D3 ve Tiroid Antikorlarının Tiroid benign-Malign Neoplazmlarıyla İlişkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D. Tıpta Uzmanlık Tezi / Van / 2018.

AMAÇ: Tiroid kanserleri endokrin sistemin en yaygın malign tümörlerindedir. Tüm malignitelerin yaklaşık % 1'ini kapsar ve yıllık insidans yükselmeye devam etmektedir. Bazı retrospektif ve metaanaliz çalışmalar; düşük D vitamin düzeylerinin, bazı kanser türlerinin (kolorektal, meme, prostat ve mesane kanseri) oluşma riskini artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca, D vitamini yetersizliğinin ileri evre kolorektal, meme ve prostat kanserinde metastaz ve rekürrens insidansında artış ile ilişkisi gösterilmiştir. Pozitif tiroid antikorları insidansı, tiroid karsinomlarındagenel nüfusta olduğundan yaklaşık iki kat daha fazladır. Ayrıca tiroid antikorlarının preoperatif değerlendirmesi tiroid nodüllerinde malignite öngörüsü ve papiller tiroid karsinomu şiddetinin öngörülmesi açısından önerilmektedir. Çalışmamızda bölgemizde tiroid nodülü nedeniyle tiroidektomi yapılmış olan hastalarda D vitamini düzeyi, tiroid antikorların benign-malign neoplazmlarla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

METOD: Bu çalışmayı; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi (YYÜ) Hastanesi endokrinoloji polikliniğine başvuran ve tiroid nodülü nedeniyle tiroidektomi yapılmış 179 hastadan oluşturduk. Etik kabul yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi etik kuruldan alındı. Hastalar için çalışmaya alınma kriterleri; yakın zamanda kan transfüzyonu yapılmamış olmaması, tedavi amaçlı herhangi bir ilaç ve mineral takviyesi almamış olması, kronik böbrek yetmezliği olmaması ve totale tamamlayıcı tiroidektomi olmuş hastalarda eski patoloji sonucunun bilinmesi olarak belirlendi. Hastaların tiroidektomi yapıldığı tarihteki D vitamini ve tiroid antikorları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya tiroid nodülü tanısı konulan ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan toplam 179 olgu alındı. D vitamini düzeyleri ortalama 15.016 ± 5.3579 ng/ml saptandı. Hastaların yaş ortalaması 44.97 ± 14.139 olarak saptandı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 179 hastadan toplam 95 hastada Antitiroglobülin antikor, 58 hastada Antitiroid peroksidaz antikorları tetkik edilmişti. Çalışmamızda tiroid benign-malign neoplazmlarıyla D vitamini düzeyi,

tiroid antikorları arasında anlamlı ilişki yoktu. Çeşitli tiroid patolojileri D vitamini düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı sonuç olmamakla birlikte (p:0.056) en düşük D vitamini düzeyi foliküler tiroid kanseri (ort:9.967 ng/ml) grubunda tespit edildi.

SONUÇLAR: Düşük D vitamin düzeylerinin bazı kanser türlerinin (kolorektal, meme, prostat ve mesane kanseri) görülme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da D vitamini eksikliği tiroid kanseri hastalarının neredeyse tamamında mevcuttu. D vitamini düzeyi ile benign-malign neoplazm arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Yalnız vaka sayısı az olmakla birlikte foliküler tiroid kanseri hastalarının en düşük D vitamini konsantrasyonlarına sahip olduğunu gördük. Pozitif tiroid antikor insidansı, diferansiye tiroid kanseri hastalarında genel nüfusta olduğundan yaklaşık iki kat daha fazladır. Tiroid nodüllerinde tiroid antikor varlığının, şüpheli veya malign sitoloji için bir risk faktörü olabileceği önerilmiştir. Çalışmamızda tiroid antikorlarıyla benign-malign neoplazm arasında da herhangi bir ilişki saptamadık. D vitamini, tiroid antikorları ve tiroid benign-malign neoplazmaları arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterebilmek için daha kapsamlı ve prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tiroid neoplazmı, D vitamini düzeyi, tiroid antikor düzeyleri

SUMMARY

Osman EKİNCİ: The Relationship Of 25 Hydroxy Vitamin D3 and Thyroid Antibodies To Thyroid Benign-Malignant Neoplasms. Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaşı Medikal Faculty, Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis / Van / 2018.

BACKGROUND: Thyroid cancers are the most common malignant tumors of the endocrine system. Covering approximately 1% of all malignancies and the annual incidence continues to rise. In Some retrospective and metaanalysis studies; low vitamin D levels may increase the risk of developing some types of cancer (colorectal, breast, prostate, and bladder cancer). In addition, vitamin D insufficiency has been associated with an increased incidence of metastasis and recurrence in advanced colorectal, breast and prostate cancers. The incidence of positive thyroid antibodies is about twice as much as that of the general population in thyroid carcinomas. In addition, preoperative evaluation of thyroid antibodies is suggested in terms of predicting malignancy prospects and papillary thyroid carcinoma severity in thyroid nodules. In our study, it was aimed to investigate the level of vitamin D, thyroid antibodies and benign-malign neoplasms in patients who underwent thyroidectomy for thyroid nodule in our region.

METHOD: This study; We constructed 179 patients who applied to the endocrinology clinic of Van Yüzüncü Yıl University Medical Faculty (YYÜ) Hospital and thyroidectomy for thyroid nodule. Acceptance of ethics was taken from the local ethics committee. Criteria for entry into the study for patients were identified as having no previous blood transfusion, no medication and no mineral supplements, no chronic renal insufficiency, and having pathology result in patients underwent thyroidectomy. Vitamin D and thyroid antibodies were retrospectively reviewed.

RESULTS: A total of 179 patients diagnosed with thyroid nodules were included in the study and were followed up at the Department of Medical Endocrinology of Yüzüncü Yıl University Medical Faculty. D vitamini levels were 15.016 ± 5.3579 ng / ml. The mean age of the patients was 44.97 ± 14.19 . In our study, anti thyroglobulin antibodies were detected in 95 patients and anti thyroid peroksidaz antibodies in 58 patients. In our study, there was no significant relationship between thyroid benign-malign neoplasms

and vitamin D levels and thyroid antibodies. When the various thyroid pathologies were compared in terms of vitamin D level, there was no significant effect (p: 0056), but the lowest level of vitamin D was detected in the group of folikuler thyroid carsinoma (mean: 9.967 ng / ml).

CONCLUSIONS: It is known that low vitamin D levels may increase the risk of certain types of cancer (colorectal, breast, prostate and bladder cancer). In our study, vitamin D deficiency was present in almost all of the thyroid cancer patients. We did not find any association between vitamin D levels and benign-malignant neoplasm. We have seen that folikuler thyroid carsinoma patients have the lowest concentrations of D vitamins, with only a small number of cases. The incidence of positive thyroid antibodies is about twice as much as in the general population in patients with differentiated thyroid cancer. The presence of thyroid antibodies in thyroid nodules is suggested to be a risk factor for suspicious or malignant cytology. In our study, we did not find any relation between thyroid antibodies and benign-malign neoplasm. More comprehensive and prospectively designed studies are needed to better demonstrate the relationship between vitamin D, thyroid antibodies, and thyroid benign-malign neoplasms.

Key words: Thyroid neoplasm, vitamin D level, thyroid antibody levels

KAYNAKLAR

1. Yılmaz Özgüven A., Yener Ş., Başak T., Polat N., Tiroid operasyon materyali histopatolojik tanıların retrospektif olarak değerlendirilmesi, Şeh tıp bülteni 42:4-2008, s5-9.
2. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine 24. baskı 2012; 2. cilt s-1450-63.
3. Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's the Thyroid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 878-86.
4. Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2015.
5. Sayki Arslan M, Delibaşı T, Şahin M. Tiroid kanserleri. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18:41-48.
6. Kim KW, Park YJ, Kim EH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. Head Neck 2011; 33:691-695.
7. Wong SL, Grodski S, Yeung MJ, et al. Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. ANZ J Surg 2013. doi: 10.1111/ans.12453.
8. Gabalec F, Srbova L, Nova M, Hovorkova E, Hornychova H, Jakubikova I, Ryska A. Jan Cap Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. Endokrynologia Polska 2016; 33: 48-53.
9. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. Hormones (Athens) 2010; 9:312-317.
10. Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results. Head Neck 2014; 36: 531-535.
11. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:474-482.

12. Zhang Y, Dai J, Wu T, et al. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1021-1026.
13. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North American. *Cancer Res* 1941;191-195.
14. Danilovic DLS, Hoff AO. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma. *PLOS ONE* 2016;13:1-12.
15. Gerland FC Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.
16. Giovannuci E. Commentary: vitamin D and colorectal cancer-twenty-five years later *Int J Epidemiol* 2006;35:222-24.
17. M.F. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006;92:49-59.
18. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Tumors of Thyroid Gland*. Washington, AFIP; 1992.
19. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları güneş tıp kitabeveleri 2012;2:1967-2027.
20. Carcangiu ML. Thyroid. In Mills SE (eds). *Histology for Pathologist*. 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 1129-45.
21. Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In Mills SE (eds). *Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 557-95.
22. Guyton AC. *Tiroid bezi ve metabolik hormonlar*. Textbook of Medical Physiology. 7th ed. istanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 1986;1293-1330.
23. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4020-27.
24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
25. Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution. *Thyroid* 2012;22:1251-56.

26. David G. Gardner, Dolores Shoback greenspan's temel ve klinik endokrinoloji lange tıp kitapları 8. baskı2009:209-281.
27. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59:99-110.
28. Dana L. Mincer. Thyroid, Hashimoto Thyroiditis, NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun.
29. Spencer A. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96: 3615–27.
30. Badenhoop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;71: 1131-37.
31. Hutchings PR, Verma S, Phillips JM, Harach SZ, Howlett S, Cooke A. Both CD4(+) T cells and CD8(+) T cells are required for iodine accelerated thyroiditis in NOD mice. *Cell Immunol*, 1999;192:113–121.
32. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004;150:605-618.
33. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:290-303.
34. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Interferon-alpha- related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3656-3661.
35. Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. Genetic alterations in papillary thyroid carcinoma and hashimoto thyroiditis: An analysis of hOGG1 loss of heterozygosity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:240-242.
36. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope* 1997;107:95-100.
37. Burstein D, Chandandeep N, Wang B, Unger P. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's

- thyroiditis: a stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis. *Hum Pathol.* 2004;35:465–473.
38. Thompson L DR, Adair C. Non-neoplastic lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (eds). *Endocrine Pathology.* C L Elsevier; 2006: 1-142.
 39. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
 40. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
 41. LimH, DevesaSS, SosaJA, CheckD, KitaharaCM. (2017). Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017 Apr 4;317(13):1338-48.
 42. İzmirli M, Altın S, Dernek BO, Ünsal M. SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi'nin 1999-2004 yılları kanser istatistikleri. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2007;22(4):172-82.
 43. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF ve diğ. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP.* 2010;11(6):1731-9.
 44. Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. *Thyroid neoplasia.* Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.
 45. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 82.
 46. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current medical diagnosis & treatment* 2016: McGraw-Hill Medical New York: 2016.
 47. Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154:127-135.
 48. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5747-53.
 49. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-511.

50. Dizbay S. Sak Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor Turk Patoloji Derg 2015; 31(Suppl):34-47.
51. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-28.
52. Eilers SG, LaPolice P, Mukunyadzi P, et al. Thyroid fine-needle aspiration cytology: performance data of neoplastic and malignant cases as identified from 1558 responses in the ASCP Non-GYN Assessment program thyroid fine-needle performance data. Cancer Cytopathol 2014;122:745-50.
53. Patel KN. Noninvasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid "Cancer" (or Not): Time for a Name Change. JAMA Oncol 2016;2:1005-06
54. Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. Endocr Pathol 2004; 15: 319-328.
55. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:682-687.
56. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5399-5404.
57. Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. Journal of Surgical Oncology 2006; 94: 662-69.
58. Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N, Nishihara E, Hirokawa M, Kawaguchi T ve ark. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. Journal of medical genetics.2011;48(9):645-8.
59. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular- cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006;6: 292-306.
60. Patel K, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. Cancer Control 2006; 13: 111-118.
61. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano S. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. Histopathology.2002;41(4):357-62.

62. C. Zafon, G. Obiols, J.A. Baena, J. Castellví, B. Dalama, J. Mesa, Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas, then to papillary thyroid cancers of larger size. *J. Thyroid Res.* 2012, 530721 (2012).
63. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *American journal of epidemiology.* 2000;151(8):765-72.
64. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi IY, Kim HJ, Ko HY, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 402-7.
65. Hay ID. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94:692-700.
66. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998;25:242-246.
67. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31:4046-53.
68. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:76-81.
69. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303-310.
70. Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.

71. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:319-342.
72. Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:983-988.
73. Gagel RF, Cote GJ. Pathogenesis of medullary thyroid carcinoma. In: JA F, ed. *Thyroid Cancer*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic; 1998:85-103.
74. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, et al. Relevance of RET proto- oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3740-3745.
75. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, ve ark. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73.
76. Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res* 2012;18:3722-3730.
77. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119.
78. Hochberg Z. Rickets-past and present.: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG* 2003: 1-13. 22. 2-Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
79. Melmed S., Polonsky KS., Larsen PR., Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology: 12 th edition; Hormones and Disorders of Mineral Metabolism; Vitamin D-* 2011:1253.
80. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
81. Hart GR, Furniss JL, D.Laurie D, et al. Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab* 2006; 52:335-343.
82. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an

- Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
83. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism; in Brook CGD (ed): *Clinical Paediatric Endocrinology*, ed 3. Oxford, Blackwell, 1995:713-734
84. Melmed S., Polonsky KS., Larsen PR., Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology: 12th edition; Hormones and Disorders of Mineral Metabolism; Actions of Vitamin D- 2011:1254.*
85. Melmed S., Polonsky KS., Larsen PR., Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology: 12th edition; Hormones and Disorders of Mineral Metabolism; Actions of Vitamin D- 2011:1255.*
86. Kruse K; Calcium and Bone Metabolism. "Clinical Pediatric Endocrinology". (Ed. GD Brook)'da. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Blackwell Scientific Publication. 1989:487-510.
87. Chesney R.W. Metabolic bone disease. "Nelson Textbook of Pediatrics" (Ed. RE Behrman, RM Kliegman, HB Jenson)'de. 17. Baskı. Saunders, Philadelphia 2003;691:2341-3243.
88. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, Smith C, Mahaffey K ve Delica HF. Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxyvitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:139-42.
89. Bilgıturan N. Kalsiyum, fosfor ve mağnezyum metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1990;11:351-352.
90. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
91. Outila TA, Karkkainen MUM ve Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2001;74:206-210.
92. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R ve Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;43:105-112.

93. Muhe L, Lulseged S, Mason KE ve Simoes EAF. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801-1804.
94. Rehman PKM. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1994;40:58.
95. Boltz-Nitulescu G, Willheim M, Spittler A, Leutmezer F, Tempfer C, Winkler S. Modulation of IgA, IgE, and IgG Fc receptor expression on human mononuclear phagocytes by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines. *Journal of Leukocyte Biology*. 1995;58:256-262.
96. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcified Tissue International*. 2000;66:476-478.
97. Rigby WF, Waugh M ve Graziano RF. Regulation of human monocyte HLA- DR and CD4 antigen expression, and antigen presentation by 1,25- dihydroxyvitamin D3. *Blood*. 1990;76:189-197.
98. Andjelkovic Z, Vojinnovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujicv A, Mitrovic D, Pavlica L ve Stefanovic D. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1a(OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999;17:453-456.
99. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.
100. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T ve Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *International Journal of Epidemiology* 1990;19:559- 563.
101. Douglas AS, Rawles JM, Alexander E ve Allan TM. Winter pressure on hospital medical beds. *British Medical Journal*. 1991;303:508-509.
102. Hegarty V, Woodhouse P ve Khaw KT. Seasonal variation in 25- hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly people. *Age and Ageing* 1994;23:478-482.
103. Zittermann A, Sabatschus O, Jantzen S, Platen P, Danz A, Dimitriou T, Scheld K, Klein K ve Stehle P. Exercisetrained young men have higher calcium absorption rates and plasma calcitriol levels in comparison to age-matched sedentary controls. *Calcified Tissue International*. 2000;67:215-219.

104. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z ve Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:690-693.
105. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1515-1522.
106. Guyton KZ, Kensler TW ve Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001;41:421-442.
107. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34.
108. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
109. Sharma V, Fretwell D, Crees Z et al. Thyroid cancer resistance to vitamin D receptor activation is associated with 24-hydroxylase levels but not the ff FokI polymorphism. *Thyroid* 2010; 20.10: 1103–1111.
110. Khadzkou K, Buchwald P, Westin G et al. 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor expression in papillary thyroid carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2006; 54.3: 355–361.
111. Zou M, BinHumaid FS, Alzahrani AS et al. Increased CYP24A1 expression is associated with BRAF(V600E) mutation and advanced stages in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81.1: 109–116.
112. Balla B, Tobias B, Kosa JP et al. Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2014.
113. Clinckspoor I, Hauben E, Verlinden L et al. Altered expression of key players in vitamin D metabolism and signaling in malignant and benign thyroid tumors. *J Histochem Cytochem* 2012; 60.7: 502–511.
114. Y. Lun, X. Wu, Q. Xia et al., Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013;148: 396–402.

115. F. Boi, L. Minerba, M.L. Lai et al., Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36: 313–320.
116. Azizi G, Malchoff CD. Assured Autoimmune Thyroid Disease is a Risk Factor for Thyroid Cancer. *Endocr Pract*, 2010;14: 1-21.
117. C.A. Spencer, J.G. Hollowell, M. Kazarosyan, L.E. Braverman, National Health and Nutrition Examination Survey III thyroidstimulating hormone (TSH)–thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limit may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92: 4236–4240.
118. X. Wu, Y. Lun, H. Jiang, Q. Gang, S. Xin, Z. Duan _ J. Zhang Coexistence of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies correlates with elevated thyroid-stimulating hormone level and advanced tumor stage of papillary thyroid cancer *Endocrine* 2014; 46:554–560.
119. E. Fiore, T. Rago, M. Scutari et al., Papillary thyroid cancer, although strongly associated with lymphocytic infiltration on histology, is only weakly predicted by serum thyroid auto-antibodies in patients with nodular thyroid diseases. *J. Endocrinol. Invest.* 2009;32: 344–351.
120. Clinckspoor I, Verlinden L, Overbergh L et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and a superagonistic analog in combination with paclitaxel or suberoylanilide hydroxamic acid have potent antiproliferative effects on anaplastic thyroid cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 124.1-2: 1–9.
121. Stehcschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009;122: 793-802.
122. Lan-Juan Zhao, Yu Zhou, Fengxiao Bu, Dianne Travers-Gustafson, An Ye, Xiaojing Xu, Lee Hamm, Daniel Michael Gorsage, et al. Lappe factors predicting vitamin D response variation in non-hispanic white postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2699-2705.

123. Laney N, Meza J, Lyden E et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Similar between Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Patients. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 805-716.
124. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2013; 23.9: 1079–1086.
125. Lizio-Kolus K, Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Muldnerz M et al. Assessment of 25(OH)D₃ concentration levels in patients with papillary thyroid cancer compared to patients with Hashimoto's thyroiditis. *Przegl Lek* 2013; 70.11: 920–925.
126. Sahin M, Ucan B, Ginis Z et al. Vitamin D₃ levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30.2: 589.
127. Roskies M, Dolev Y, Caglar D et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 41.3: 160–163.
128. Kim JR, Kim BH, Kim SM et al. Low serum 25 hydroxyvitamin d is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2014; 24.11: 1618–1624.
129. Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Stern J, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19(6):623-628.
130. Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Stern J, et al. Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22 (7):709-716.
131. Stepień T, Krupinski R, Sopinski J, et al. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D₃ concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch Med Res* 2010;41(3):190-194.
132. Zhang LR, Sawka AM, Adams L, et al. Vitamin and mineral supplements and thyroid cancer: a systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(2):158-168.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Osman EKİNCİ

Doğum tarihi: 15/05/1983

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Ana Bilim Dalı

E-posta adresi:osman7207@hotmail.com

Telefon:05068011528

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2008

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

2008-2010 Batman Eğitim Tipi Sağlık Ocağı-Batman,Tabip

2010-2014 Batman Merkez 3 Nolu ASM-Batman,Aile hekimi

2014-Halen YYU TF İç hastalıkları-VAN, araştırma görevlisi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Adı soyadı:Osman EKİNCİ

Tarih (gün/ay/yıl olarak): 21/02/2018

İmza:

XXXXXXXXXX