



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA 25(OH)D3 DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.HÜSEYİN KAÇMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA 25(OH)D3 DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.HÜSEYİN KAÇMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: YRD.DOÇ.DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA, 2014

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında danışmanlığını yapan Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU'na, tüm değerli öğretim üyelerimize, verilerimi toplama konusundaki yardımlarından dolayı özellikle Dr. Ramazan YOLAÇAN, Dr. İlknur ŞAHİN ve Hemşire Fatma ÖZDAMAR olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Örneklerden D vitamini çalışılmasında büyük emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Aysun TOKER'e ve laborant Yasemin MIHÇI'ya teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizi aşamasında büyük emeği olan Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Mehmet UYAR'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, sabır ve içtenlikle bana en büyük desteği veren sevgili eşime, canım kızlarım Zeynep Zişan ve Dilruba'ya ve aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET
TİROİD NODÜLÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA 25(OH)D3 DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI
Dr. Hüseyin KAÇMAZ
UZMANLIK TEZİ
KONYA, 2014

Amaç: D vitamini insan vücudunda ince barsak, böbrek ve kemik üzerine etki ederek kalsiyum homeostazını sağlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitaminin bu etkilerine ek olarak birçok doku ve hücreye etki ederek hücre farklılaşmasında da önemli rolü olduğu ve hücreler üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu nedenle de D vitamini eksikliğinin tiroid kanseri gibi birçok kanser gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Tiroid nodülleri çok yaygındır ve temel klinik önemi kanser prevalansının %5-15 oranında olmasıdır. D vitamini eksikliği tiroid kanseri için bir risk faktörü olduğuna göre tiroid nodülü gelişimi içinde bir risk faktörü olabilir. Bu çalışmanın amacı tiroid nodülü gelişiminde D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olup olmadığının araştırılmasıdır.

Yöntem: Nodül şüphesi ile yapılan tiroid USG'de tiroid nodülü olan ötiroid 100 hasta ve yine nodül şüphesi ile yapılan tiroid USG'de tiroid nodülü saptanmayan 100 ötiroid kişiden kan alınarak santrifüj edildi ve plazmalar -80 santigrat derecede saklandı. Daha sonra bu örneklerden topluca likit kromatografi kütle spektrometri analizörü ile 25(OH)D3 düzeyi çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun 25(OH)D düzeyi sırasıyla $15,39 \pm 9,1$ ve $13,33 \pm 7,1$ ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda 25(OH)D3 düzeyi daha düşük saptanmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunun %72'sinde, kontrol grubunun %82'sinde D vitamini eksikliği saptandı. Çalışmamızda 25(OH)D3 düzeyi ile tiroid nodülü varlığı, nodül sayısı, nodül ve tiroid bezi volümü arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Her iki grupta da D vitamini eksikliği ülkemizde yapılmış diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptandı. Bu durum Konya ilinin sosyokültürel yapısı ve coğrafi konumu ile ilişkilendirildi. D vitamini eksikliğinin tiroid nodülü gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığının saptanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, kanser, D vitamini

ABSTRACT

COMPARISON OF 25(OH)D3 LEVELS IN PATIENTS WITH THYROID NODULE AND IN HEALTHY SUBJECTS WITHOUT THYROID NODULE

Dr. Hüseyin KAÇMAZ

SPECIAL PROJECT

KONYA, 2014

Introduction: Vitamin D provides calcium homeostasis in the human body, by acting on intestinal system, kidney and bone. Additionally Vitamin D also acts in cell differentiation and antiproliferative effect on cells in recent studies. So, it is reported vitamin D deficiency is a risk factor for a numerous cancers include thyroid cancer. Thyroid nodules are very common and basic clinical significance of thyroid nodules is 5-15% prevalence of cancer. Because of vitamin D deficiency is a risk factor for thyroid cancer, it can be a risk factor for thyroid nodules. The aim of this study is to research vitamin D deficiency in development of thyroid nodules.

Method: From the blood samples of 100 euthyroid patients with thyroid nodule who are shown by thyroid USG and 100 euthyroid subjects without thyroid nodule were centrifuged and the plasms were preserved in -80 degrees celsius. Afterwards the levels of 25(OH)D3 were studied with liquid chromatography mass spectrometry analyzer in these plasma samples.

Results: The levels of 25(OH)D3 were determined 15.39 ± 9.1 in patients and 13.33 ± 7.1 ng / ml in control group. 25(OH)D3 was determined lower in control group, but this difference was not statistically significant. Vitamin D deficiency was determined 72% in patients and %82 in control group. There was no significant correlation between 25 (OH)D3 levels and the presence of thyroid nodules, nodule number, nodule volume and thyroid gland volume

Conclusion: In both groups, Vitamin D deficiency showed a higher rate according to other studies in our country. This case was associated with socio-cultural structure and geographic location of Konya. Further studies are needed to determine whether vitamin D deficiency is a risk factor for development of thyroid nodules

Keywords: Thyroid nodule, cancer, vitamin D

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. D Vitamini Metabolizması.....	2
2.2. D Vitamini Fizyolojisi.....	3
2.3. D Vitamini Yetmezliği İçin Risk Faktörleri.....	4
2.4. D Vitamini Eksikliğinin Değerlendirilmesi.....	4
2.5. D Vitamini Eksikliğinin Sonuçları.....	4
2.6. D Vitamini ve Kanser.....	5
2.7. Tiroid Bezi	6
2.8. Tiroid Nodülü.....	7
2.8.1. Tiroid Nodüllerinin Oluşumu	7
2.8.2. Tiroid Nodülüne Tanısal Yaklaşım.....	8
2.8.2.1 Öykü.....	9
2.8.2.2. Fizik Muayene.....	10
2.8.2.3. Laboratuvar Değerlendirme.....	11
2.8.2.4. Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	12
2.8.2.4.1. Ultrasonografi	12
2.8.2.4.1.1 Ultrasonografi Parametreleri.....	13
2.8.2.4.2. Sintigrafi.....	14
2.8.2.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	17
3.2. Klinik Yönetimde Kullanılan Tanı Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri... 17	
3.2.1. Tiroid USG.....	17
3.2.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB/FNA).....	17
3.2.3. Serum sT3, sT4, TSH, TMAB, AntiTG, Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D3 Düzeyleri.....	18
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29

TABLÖLAR

Tablo 1. Tiroid Nodülünde Ayırıcı Tanı.....	9
Tablo 2. Tiroid Nodülünde Kanseri Riskini Artıran Öykü ve Fizik Muayene Bulguları.....	11
Tablo 3. Sitolojik Tanı, Malignite Riski ve Tedavi Seçenekleri.....	16
Tablo 4. Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	18
Tablo 5. Serum 25(OH)D3 Düzeyine Göre Vitamin D Durumu.....	18
Tablo 6. Giyim Tarzı, Güneş Kremi Kullanımı, Cinsiyet Oranları ve Yaş Ortalaması.....	20
Tablo 7. Günlük Güneşlenme Süreleri.....	20
Tablo 8. Troid Bezi Parankim Ekojenitesi ve Otoantikör Pozitifliği.....	20
Tablo 9. Hastaların Aylara Göre Dağılımı.....	21
Tablo 10. İİAB Sonuçları	22
Tablo 11. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	22
Tablo 12. Grupların 25(OH)D3 Düzeyleri.....	23
Tablo 13. Grupların Güneşlenme Sürelerine Göre 25(OH)D3 Ortalamaları.....	23
Tablo 14. Kontrol Grubunda Mevsimlere Göre 25(OH)D3 Ortalaması.....	23
Tablo 15. Cinsiyet, Güneş Kremi Kullanımı ve Giyim Tarzına Göre 25(OH)D3 Ortalaması.....	24

SİMGELER ve KISALTMALAR

<	: Küçük
>	: Büyük
1-25(OH)2D3	: 1-25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D3	: 25 hidroksi vitamin d3
AD	: Anlamı değil
ALP	: Alkalin fosfataz
Anti TPO	: Antitiroid peroksidaz
Anti-Tg	: Antitoglobulin
APUD	: Amin precursor uptake decarboxylase
Ca	: Kalsiyum
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
I131	: İyot 131
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
LT4	: Levotiroksin
MEN-2	: Multipl endokrin neoplazi-2
MNG	: Multinodüler guatr
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RAI	: Radyoiodin
RANK	: Receptor activator of nuclear factor-kappa
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TMAB	: Tiroid mikrozomal antikor
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
USG	: Ultrasonografi
UV-B	: Ultraviyole-B
VDR	: Vitamin D reseptör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini insan cildinde güneşten gelen Ultraviyole-B (UV-B) radyasyonun etkisiyle sentezlenen, az miktarda da hayvansal ve bitkisel gıdalar yoluyla vücuda alınan, karaciğer ve böbrekte sırasıyla 25 ve 1 α hidroksillendikten sonra biyolojik olarak aktivite kazanan hidrofobik bir vitamindir. Klasik hedef organları olarak bilinen ince barsak, böbrek ve kemik üzerine etki ederek, parathormon (PTH)'la birlikte vücutta kalsiyum (Ca) homeostazını sağlar (Gupta 2011). Son yıllarda yapılan çalışmalarla insan vücudunda 30 kadar değişik hücre ve dokuda D vitamini reseptörlerinin (VDR) varlığı gösterilmiş ve bu reseptörler üzerinden D vitamininin hücre farklılaşmasından renin-angiotensin-aldosteron sisteminin baskılanmasına kadar birçok değişik görevi olduğu anlaşılmıştır (Pfeifer 2002). Aynı zamanda D vitamininin hücreler üzerindeki antiproliferatif etkileri nedeni ile D vitamini eksikliğinin başta tiroid kanseri olmak üzere kolon, prostat, over, meme ve özefagus kanserleri gibi 20'den fazla kanser gelişiminde bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (Garland 1985, Garland 1990, Hanchette 1992, Ahonen 2000, Grant 2002, Roskies 2012).

Tiroid nodülü çok yaygındır. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile veya otopside tesadüfen bulunan tiroid nodül prevalansı %20-76 olarak bulunmuştur (Demircan 2008, Akarsu 2014). Tiroid nodüllerinde kanser prevalansı ise %5-15 arasındadır (Akarsu 2014). Tiroid nodülleri prekanseröz öncül lezyonlar olarak değerlendirilir. D vitamini eksikliğinin tiroid kanseri için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tiroid nodül gelişiminde de bir risk faktörü olabilir.

25(OH)D3 düzeyinin tiroid nodülü olan hastalar ile tiroid nodülü olmayan kontrol grubunda karşılaştırılması konusunda bilinen ve yayınlanmış hiçbir çalışma yoktur. Bu çalışma ile tiroid nodül gelişiminde D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini Metabolizması

Vitamin D terimi, ilk defa 1922'de Mc Callum tarafından, morina balığı karaciğeri yağından izole edilen antiraşitik faktör için kullanılmıştır (Humes 1982). Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen D vitamini üretiminin ana kaynağıdır. İnsandaki D vitamini ihtiyacının %90'dan fazlası deriden sağlanır (Holick 2003). Vitamin D3 sentezlendikten sonra vitamin D bağlayıcı protein ile epidermisten dolaşıma taşınır. Ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolesterolle yarışır ve böylece vitamin D3 sentezini sınırlandırılabilir. Güneşe uzun süreli maruziyette previtamin D3 ve vitamin D3'ün aşırı birikimini önleyen en önemli mekanizma, biyokimyasal olarak ikisinin aktif olmayan ürünlere fotokimyasal izomerizasyonudur (Holick 2004).

Kolekalsiferol karaciğerde, hepatik mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle 25-hidroksi vitamin D'ye (25[OH]D3) metabolize edilir. D vitamini karaciğerde, 25-hidroksilaz tarafından 25 hidroksilasyona uğrar. D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün 'geribildirim' kontrolü yoluyla denetlenir. Fakat bu düzenleme sıkı değildir. Dolaşımdaki esas metabolitlerden birisi olan 25(OH)D3'ün yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Farklı laboratuvarlarda normal serum 25(OH)D3 düzeyi 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. Serum 25(OH)D3 düzeyleri genellikle hem 25-hidroksivitamin D2 (25[OH]D2), hem de 25-hidroksivitamin D3 (25[OH]D3) düzeylerinin ikisini birden yansıtmaktadır. Serum 25(OH)D3 düzeyi güneş ışığına yoğun maruz kalan şahıslarda 250 nmol/L'e (100 ng/mL) kadar çıkabilmektedir. Diyetle alım ve endojen vitamin D3 sentez artışı da düzeyini artırır. Vitamin D alımı çok fazla ise 1200 nmol/L (500 ng/mL)'nin üzeri düzeylere çıkabilir. Ağır kronik karaciğer hastalığında ise düzeyi azalır (Rucker 2002). 25-hidroksilazın, D vitamini alan hayvanlarda aktivitesi %50 azalır. Fenobarbital, fenitoin ve rifampisin sitokrome p-450 enzimlerinin ve 25 hidroksilazın işlevlerini değiştirerek 25(OH)D3 düzeyinde bir azalmaya neden olurlar (Bellorin-Font 1981).

25(OH)D3, karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak enterohepatik dolaşımı takiben, böbrekte bir kez daha metabolize edilerek, D vitamininin bilinen en aktif metaboliti olan 1-25-dihidroksikolekalsiferol'e (1-25[OH]2D3) dönüştürülür. Proksimal tübüller başlıca kalsitriol yapım yeridir. Ayrıca desidual hücreler, keratinositler, kemik hücreleri, endotelyal hücreler, periferik monositler ve aktive makrofajlar tarafından da kalsitriol yapılır (Holick 2004). Spesifik olarak 1-25[OH]2D3 yapımını hipokalsemi

uyarır, hiperkalsemi ise inhibe eder. Hipokalsemi varlığında 1-alfa hidroksilaz aktivitesi artar ve 25(OH)D₃'ün 1-25[OH]₂D₃'ye dönüşümü hızlanır. Renal 1-25[OH]₂D₃ üretimi PTH'nın dolaşımında fosfat konsantrasyonunu düşürücü etkisini artırır. PTH'dan bağımsız olarak hipofosfotemi, 1-25[OH]₂D₃ yapımını uyarırken, hiperfosfotemi baskılar. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü-1 yoluyla büyüme hormonu, 25(OH)D-24-hidroksilaz aktivitesini uyarır (Popovtzer 2005). Plazma kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal olduğunda, böbrekteki 25(OH)D-1alfa-hidroksilaz aktivitesi azalır ve yerine 25(OH)D-24-hidroksilaz aktivitesi ön plana geçerek 25(OH)D₃'ü 24,25(OH)₂D₃'e metabolize edilir. O da 1,24,25(OH)₃ D'ye dönüştürülür ve inaktif bir madde olan kalsitriol asite metabolize olur. Kalsitriol geribildirim yoluyla bunu kontrol eder. Serum 1-25[OH]₂D₃ düzeyi 40-160 pmol/L (16-65 pg/mL) ve serum yarılanma ömrü 3-6 saat arasında değişir (Holick 2004).

2.2. D Vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D₃ D vitamininin bilinen en önemli metabolitidir (Lips 2006). 1,25(OH)₂D₃, vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak hedef dokulara taşınır. Burada spesifik bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D reseptörü (VDR) aktive olduktan sonra, barsaklarda kalsiyum bağlayıcı protein sentezini, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz üretimini uyarır. 1,25(OH)₂D₃ kalsiyumun ekstrasellüler alandan intrasellüler alana taşınmasını artırır (Holick 2004). Aktif D vitamininin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır. D vitamini yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (Vieth 1999).

PTH ve 1,25(OH)₂D₃, osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (receptor activator of NF-kappa B) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörlerine bağlanarak immatür osteoklast prokürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

VDR, incebarsak ve osteoblastın yanı sıra vücuttaki beyin, kalp, kas, cilt, pankreas, meme, kolon ve immün hücreler gibi neredeyse her doku ve hücrede tanımlanmıştır (Holick 2004). 1,25(OH)₂D₃ hücre büyümesi ve maturasyonunu düzenler, insülin salınımını uyarır, renin üretimini inhibe eder ve aktive T ve B lenfositlerin ya da makrofajların fonksiyonlarını artırır (Bouillon 2001, Deluca 2001, Adorini 2002, Holick 2004).

2.3. D Vitamini Yetmezliği İçin Risk Faktörleri

D vitamini eksikliği için risk faktörleri, prematüre ve dismatüre doğum, pigmentli deri, güneş ışığının düşük emilimi, obezite, malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yaştır. İleri yašta D vitamini sentezi genç insanlara göre daha azdır ve D vitamini yetmezliği prevalansı daha yüksektir. Risk grupları göçmenler ve yaşlılardır. Avrupa'da güneyde, kuzeye göre 25(OH)D3 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Lips 2001). Bu da muhtemelen düşük güneş ışığı emilimi, açık deri rengi ve kuzey ülkelerinde güneşin olmadığı dönemde multivitamin kullanımı alışkanlığı ve Akdeniz ülkelerinde koyu derinin çok yaygın olmasından kaynaklanmaktadır. Paraaminobenzoik asit gibi güneşten koruyucular da vitamin D3 üretimini bozar. 8 koruyucu faktör içeren bir güneş koruyucu ile cildin D vitamini üretim kapasitesi %95 azalır (Matsuoka 1987). Malabsorbsiyonla ilgili sendromlarda ve gastrointestinal sistemle ilgili operasyonlarda emilim bozulduğu için D vitamini eksikliği meydana gelir (Johnson 2006).

2.4. D Vitamini Eksikliğinin Değerlendirilmesi

Endojen vitamin D durumu, serum 25-hidroksi vitamin D (25[OH]D3) düzeyine göre belirlenmektedir. 25(OH)D3 düzeyi, vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarını tanımlamak için en iyi göstergedir (Janssen 2002, Zittermann 2003, Mosekilde 2005, Reginster 2005). Serum 25(OH)D3 <10 ng/ml ise ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml ise D vitamini yetmezliği ve >30 ng/ml ise yeterli olarak kabul edilmektedir (Sözen 2014). Serum 25(OH)D3 değerlerinin 12 ng/ml'nin altında olmasını vitamin D eksikliği ya da düşük serum vitamin D düzeyi olarak kabul eden otörler de vardır (Chapuy 1997, Need 2000, Reginster 2005). Vitamin D yetersizliği ise sekonder hiperparatiroidiyi, artmış kemik yapım-yıkımını ve kemik mineral kaybını önleyen en düşük serum 25(OH)D3 değeri 20 ng/ml olarak tanımlanmaktadır (Janssen 2002, Zittermann 2003, Mosekilde 2005). Serum 25(OH)D3 düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması kas kuvvetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Pfeifer 2002). Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği olarak 10 ng/ml'nin altındaki değerler kabul edilmiştir (McKenna 1992, Zittermann 2003, Mosekilde 2005). Maksimum kalsiyum emilimi ve optimal sağlık için serum 25(OH)D3 düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir (Reginster 2005).

2.5. D Vitamini Eksikliğinin Sonuçları

Ciddi D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi ile sonuçlanır (Johnson 2006). Bu ikisi iskeletin organik matriksinde mineralizasyonun bozuk olduğu durumlardır. Osteomalazide trabeküler ve kortikal kemik yüzeyinin çoğu kalın osteoid

görüntü ile kaplanır. D vitamini yetersizliğinde, düşük serum kalsiyum ve 1,25(OH)2D3 düzeyi nedeniyle PTH sekresyonu artar. Bu da yüksek kemik döngüsü ve artmış kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır. Kortikal kemik kaybı nedeniyle osteoporoz patogenezinin katkıda bulunur. Şiddetli D vitamini eksikliği, osteomalazi ve kemik mineralizasyon problemlerine neden olurken diğer taraftan yüksek PTH düzeyleri, yüksek kemik dönüşümü, kemik rezorpsiyonu ve osteoporoz ile sonuçlanır. Her iki mekanizma da özellikle kalça kırığı gibi kemik kırıklarına yol açar (Lips 2001, Lips 2006).

2.6. D Vitamini ve Kanser

Kolon, prostat, meme, over, özofagus kanseri, non-Hodgkin lenfoma gibi çeşitli kanserlerin gelişmesi ve bunlara bağlı ölüm riskinin, yüksek enlemlerde yaşamak ve D vitamini eksikliği riskinin daha fazla olması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (Garland 1985, Garland 1990, Hanchette 1992, Ahonen 2000, Grant 2002).

Roskies ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada tiroid kanseri şüphesi ile opere edilen hastaları ele aldılar. Bu hastaları preoperatif 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini eksik olan ve D vitamini yeterli olan olmak üzere iki gruba ayırdılar. Hastaların postoperatif patoloji sonuçları incelendiğinde D vitamini eksikliği olan grubun %75'inde (9/12) diferansiye tiroid kanseri saptanırken D vitamini yeterli grubun %37,5'inde (33/88) diferansiye tiroid kanseri saptandı. Bu çalışmaya dayanarak D vitamini eksikliğunün tiroid kanseri gelişiminde düzeltilebilir bir risk faktörü olabileceğini iddia ettiler (Roskies 2012).

İlk başlarda güneşle temasın artmasının kanserden ölüm riskini azaltması, böbrekte 1,25(OH)2D3 sentezinin artması ile sonuçlanan, deride D vitamini sentezinin artmasına bağlıyordu (Garland 1985). Vücuttaki çoğu dokuda VDR'nin bulunduğu ve 1,25(OH)2D3'nin hem normal hem de kanserli hücre büyümesinin potent bir inhibitörü olduğu bilindiğinden böbrekte 1,25(OH)2D3 sentezi artışının bir şekilde kanserli hücre büyümesini yavaşlatacağı ve böylece kanser aktivitesini hafifleteceği ve mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir (Feldman 2000, Chen 2003, Holick 2003, Holick 2004). Ancak böbreklerde 1,25(OH)2D3 sentezinin sıkı kontrol edildiği ve D vitamini alımında artışının veya güneş ışığının, böbrekte 1,25(OH)2D3 sentezini artırmadığı da bilinmektedir. Vitamin D alımının artması veya deride kolekalsiferol sentezinin artması; dolaşımdaki 25(OH)D3 konsantrasyonunda artışa neden olur. Ancak bu da güneş ışığı-vitamin D bağlantısının anti-kanser etkisini açıklamamaktadır (Bouillon 2001, Holick 2004).

Deri sadece kolekalsiferol yapmaz, ayrıca aktive makrofajlara benzer şekilde 25(OH)D3'ü 1,25(OH)2D3'ye dönüştürecek enzimatik sisteme de sahiptir (Adams 1986, Bikle 1986). 1998'de Schwartz ve arkadaşları normal ve malign prostat kanser

hücrelerinin de 1,25(OH)2D3 yapacak enzimatik sisteme sahip olduğunu bildirmiştir (Schwartz 1998). Bu gözlem D vitamininin kanserden korunmadaki önemli rolünü netleştirmektedir. Güneş ışığına maruziyetin veya vitamin D alımının artması 25(OH)D3 sentezini artırır. Yüksek konsantrasyondaki 25(OH)D3 prostat hücreleri tarafından prostat hücre proliferasyonunu kontrol altında tutan ve böylece prostat hücrelerinin malign hale gelme riskini azaltan 1,25(OH)2D3'ye dönüştürür (Feldman 2000, Chen 2003, Holick 2004).

Daha sonraki çalışmalarda, meme, kolon, akciğer, beyin ve vücuttaki birçok hücrenin de 1,25(OH)2D3 yapacak enzimatik sisteme sahip olduğu görülmüştür (Tsoukas 1984, Mawer 1994, Cross 2001, Maas 2001, Tangpricha 2001, Holick 2004). Dolayısıyla kan 25(OH)D3 düzeyini artırmanın vücuttaki birçok dokuya 1,25(OH)2D3 yapmaya yetecek substrat sağladığı ve böylece hücre büyümesi ve maturasyonunu kontrol ettiği ve kanser riskini azalttığı öne sürülmüştür (Holick 2004).

Bu hipotez hem prospektif hem de retrospektif çalışmalarda 25(OH)D3 düzeyleri en azından 20 ng/mL ise kolon, prostat ve meme kanseri gelişme ve bunlardan ölüm riskinin %30-50 azaldığının görülmesi ile desteklenmiştir (Garland 1985, Garland 1990, Ahonen 2000, Chen 2003, Holick 2004).

2.7. Tiroid Bezi

Tiroid bezi sağ lob, sol lob ve bunları birleştiren istmustan oluşmaktadır. Bu yapılara ek olarak, %50-80 oranında, istmustan yukarı doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Her bir tiroid lobunun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 1-2 cm'dir. Tiroid bezi, tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında (C5-T1 vertebra seviyesinde) uzanır ve erişkinde yaklaşık 15-20 gr ağırlığındadır (Skandalakis 1995). Tiroid bezi başlıca superior tiroidal arter ile inferior tiroidal arterden kanlanır. Superior tiroidal ven ile lateral tiroidal ven internal juguler vene, inferior tiroidal ven ise doğrudan sol brakiyo-sefalik vene açılır. Tiroidin innervasyonu vagus sinirinin dalları olan nervus laryngeus inferior ve nervus laryngeus superior ile sağlanır. Lenfatik kapiller bir ağ tüm tiroid foliküllerinin lenfatik drenajını alarak yüzeysel subkapsüler lenf pleksusuna drene olur. İsthmusun hemen üstünde trakeanın hemen önünde malign hastalıklar ve tiroiditlerde büyüyen lenf bezlerine 'delphian lenf nodu' denir (Fancy 2010).

Tiroidi çevreleyen fibröz kapsül, bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Erişkin tiroid bezinde yaklaşık 3 milyon folikül bulunmaktadır. Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre bulunmaktadır. Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla

ilişkili olan normal folikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkili olmayan ancak bazal membranla ilişkili olan parafoliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal folikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur. Amin precursor uptake decarboxylase (APUD) sisteminin de bir parçasıdır (Henry 1997).

Tiroidin folliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını süprese eder (negatif geribildirim). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon'un (TRH) kontrolü altındadır (Spitzweg 2000).

2.8. Tiroid Nodülü

Çevre tiroid parankiminden farklı ve radyolojik olarak ayrılabilen lezyonlara tiroid nodülü denir.

2.8.1. Tiroid Nodüllerinin Oluşumu

Nodüler guatr, tiroid bezi içerisindeki foliküler hücre gruplarının hiperplazisinin anormal bir büyüme potansiyeli göstermesiyle oluşur. Günümüzde hangi moleküler mekanizmanın tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı veya niçin bu sürecin normal tiroide karşın nodüler guatrda meydana geldiği bilinmemektedir. Ancak otonom çoğalan folikül hücrelerinin bir varsayıma göre fetal tiroid dokusu kalıntıları olduğu ve proliferasyonun TSH artışı ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerin uyardığı sanılmaktadır.

Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Tiroid dışı faktörler ve guatrojenler, folikül hücrelerinin intrensek veya anormal büyüme potansiyeline etki ederek nodüler büyümeyi hızlandırır. Son yıllarda yapılmış çok sayıda çalışma tiroid hücre

büyümesi ve fonksiyonunun fizyolojik kontrolünde trofik faktörler arasında kompleks bir ağı işaret etmektedir (Hard 1998).

Kabul gören diğer bir hipotezde her bir tiroitin büyüme potansiyeli ve fonksiyonundaki heterojenitedir. Nodüler tiroid hastalığının karakteristik bir özelliği de büyüme, yapısal ve işlevsel açıdan önemli bir bölgesel heterojenite göstermesidir. Nodüler tiroid hastalığındaki heterojenitede çok sayıda faktör etkilidir. Normal folikül hücrelerinin esas heterojenitesi kendi soy hücrelerinin yüksek değişken özelliklerini belirleyebilir (Mezosi 2002). Tiroid nodülleşmesini uyaran mekanizmalardan biri de tiroid içerisinde foliküler nekroz ve kanama sonucu fibröz doku oluşumudur. Son olarak; nodül oluşumu tek bir soy hücresinde, oksidatif hasarla da gelişebilen, somatik mutasyonlar sonucu oluşabilir. Tiroid folikül hücresinde gelişebileceği bilinen somatik mutasyonları Ras onkogeni, guanin nükleotid proteinleri ve TSH reseptör geni mutasyonları oluşturabilir (Greenspan 1991, Tezelman 2002).

2.8.2. Tiroid Nodülüne Tanısal Yaklaşım

Palpe edilebilen nodül sıklığı %3-7 iken, klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografide tespit edilen nodül sıklığı %20-76 arasında rapor edilmektedir (Akarsu 2014). Tiroid nodülleri, hastanın kendisi veya hekimin fizik muayenesi sırasında boyunda ele gelen kitle olarak ya da yapılan görüntülemeler sırasında tesadüfen saptanır. Nodül görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Klinik pratikte tiroide bir nodül saptandığında en çok korkulan bunun malign olabileceğidir. Ancak bu lezyonların çoğunun benign olduğu ve iyi bir değerlendirmeden sonra hastanın basitçe takip edileceği unutulmamalıdır. Tiroid nodülleri tek veya çok sayıda, solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler. Tiroid nodüllerinin nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tiroid Nodülünde Ayırıcı Tanı

Benign nodüler guatr
Fokal tiroiditler
Basit veya hemorajik kistler
Foliküler adenom
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Hurthle hücreli karsinom
Kötü diferansiye karsinom
Medüller karsinom
Anaplastik karsinom
Primer tiroid lenfoması
Nadir primer maligniteler (Sarkom, teratom ve diğer tümörler)
Metastatik tümörler

Bir tiroid nodülü saptandığında en önemli yaklaşım nodülün benign ya da malign olduğunun tespit edilmesidir. Nodüllerde malignite görülme ihtimali %1-15'tir (Demircan 2008, Akarsu 2014). Tek nodüllü ya da çok nodül içeren guatrda malignite prevalansı benzerdir. Çocuklarda, radyasyona maruz kalmış kişilerde, ailede tiroid kanseri varlığında mevcut nodülün malign olma ihtimali artar. Soğuk nodüllerde malignite olasılığı %15'lere ulaşırken, sıcak nodüller benign olarak kabul edilirler. Sıcak nodüllerde malignite oranı < %1'dir (Akarsu 2014).

2.8.2.1 Öykü

Öykü ve fizik muayenede özellikle tiroid fonksiyon değişikliklerine, malignite kriterlerine, lokal bası belirtilerine dikkat etmek gerekir. Çoğu tiroid nodülleri asemptomatik olduğundan hastalar doktora oldukça geç başvururlar. Pek az sayıda hasta ses kısıklığı veya yutma güçlüğü ile başvurur. Nodülün benign veya malign olduğuna klinik olarak karar vermek güç hatta imkansız gibidir. Ailede medüller tiroid kanseri veya çocuklukta baş ve boyuna radyasyon uygulaması anamnezi, 20 yaşın altı-50 yaşın üstündekiler, erkek hastalar, çok sert, 4 cm'den büyük, hızla büyüyen nodüller, kas veya trakeaya fiksasyon gibi invazyon belirtileri olanlarda malignite olasılığı daha yüksektir (Hamming 1990, de Los Santos 1990, Ingway 1992, Mc Henry 1993). Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsil veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının

destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır (Greer 1990). Papiller tiroid kanserlerin %20-40'ında 'Ret' gen aktivasyonunda yeniden yapılanma tespit edilmiştir. Çernobil nükleer kazası sonrasında ortaya çıkan tiroid papiller kanserinin nedeni olarak, bu radyasyon patlamasına bağlı 'Ret' gen aktivasyonunda yeniden yapılanma gösterilmiştir (Tambouret 1999). Malignite riski erkeklerde ve gençlerde daha yüksektir (Griffin 1988).

2.8.2.2. Fizik Muayene

Palpe edilebilen nodül sıklığı %3-7 iken, klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografide tespit edilen nodül sıklığı %20-76 arasında rapor edilmektedir (Akarsu 2014).

Dr. Miller'in (Miller 1975) 1977'de 'yumuşak, 3 cm'den küçük veya diffüz büyüme ile birlikte veya multinodüllü veya çok sert olmayan veya büyümeyen nodüllerin, kanser olması ihtimal dahilinde değildir' sözü bugün geçerliliğini kaybetmiş gibidir. Şöyle ki; yumuşak nodüller de malign olabilirler. Kendal'ın (Kendall 1969) 11 malign nodül vakasının 2'si, Gharip (Gharib 1994) ve arkadaşlarının, 56 kanserli vakasının 5'i yumuşak nodüllüdür. Diğer taraftan bu iki çalışmadaki sert nodüllerin yarısı benignidir. Büyümeyen nodüllerin kanser olamamasına gelince, Hamburger'in (Hamburger 1987) tedavi görmeyen ve kanserli nodülü olan hastalarının %70'inde nodül büyüklüğü hiç değişmemiş, %10'un da 6-24 ayda süpresyon tedavisi ile küçülmüştür.

Tiroid nodülünde kanser riskini artıran öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 2'de görülmektedir (Demircan 2008).

Tablo 2. Tiroid Nodülünde Kanser Riskini Artıran Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Düşük doz radyasyon öyküsü
Aile öyküsü 1. Medüller kanser 2. Papiller kanser
Ailesel sendromlar 1. Gardner sendromu 2. Cowden sendromu 3. Carney sendromu
Hızlı büyüyen nodül
Ekstrem yaş (20 yaş altı, 70 yaş üstü)
Erkek hasta
Malignite olasılığını artıran lokal invazyon semptomları
Fizik muayene bulguları 1. Sert, yapışık kitle 2. Tek taraflı LAP, tiroide nodül 3. Tiroid nodülü ve aynı tarafta vokal kord paralizi 4. Patolojik lenf nodu saptanması

2.8.2.3. Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde yüksek sensitiviteye sahip olmasından dolayı ilk kullanılan laboratuvar testi TSH ölçümüdür (Meller 2002). TSH normal seviyede ise ileri teste ihtiyaç yoktur. Eğer TSH normal sınırlar dışındaysa ikinci basamak, serum serbest tiroid hormonları ve Anti TPO düzeyi ölçümüdür. Serum TSH düzeyleri yüksek olan hastalara hipotiroidi ve santral hipertroidi ayırımını yapmak için, serbest tiroksin (sT4) ve AntiTPO bakılması önerilmektedir (Baloch 2003). AntiTPO artışı ile birlikte sT4 düzeyinin düşük ve sert, diffüz hiperplazik tiroid bezi, sıklıkla otoimmün veya Hashimoto tiroiditini gösterir (Hegedus 2003).

Tiroid nodüllerinin laboratuvar değerlendirmesinde, Tiroglobulin (Tg) ölçümü rutin yapılan bir tetkik değildir (Date 1996). Differansiye tiroid kanserlerinde belirgin şekilde artabilir. Bu bakımdan tümör belirleyicidir. Ancak subakut ve kronik tiroidit, graves hastalığı, İİAB'ni takiben, hatta sert bir palpasyondan sonra da artabilir. Bu sebeple

maligniteye özgü değildir. Fakat malignite saptanıp yeterli tedavisi yapılmış, Tg seviyesi düşürülmüş ve hasta T4 ile süpresyon tedavisinde ise Tg saptanabilir olması metastaz geliştiği anlamına gelebilir.

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Medüller tiroid karsinomunda (MTK) kullanılan serum belirteçidir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir (Cohen 2000). Tümörün varlığını gösterebileceği gibi bu tür kanserin nüksü ve metastazının oluştuğunu da gösterebilir. Bunun yanı sıra proton pompa inhibitörü ile tedavi edilen veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir (Kotzmann 1999). Tiroid nodülü olan hastada serum kalsitonin düzeyinin rutin olarak bakılması yönünde ve karşıtında yayınlar varken, ailesel MTK veya multipl endokrin neoplazi-2 (MEN-2)'li hastalarda ölçüm yapmak anlamlıdır. Bazal serum kalsitonin düzeyi 10-100 pikogram/mililitre (pg/ml) arasında olan değerler ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir. Serum kalsitonin düzeyi >100 pg/ml olanlarda MTK olasılığı yüksektir. Serum kalsitonin normal düzeyi <10 pg/ml dir.

Risk altındaki aile bireylerini belirlemede moleküler ve immünohistokimyasal yöntemlere başvurmak önemli bir yol olmakla birlikte bu yöntemlerden de yararlanma olanağı sınırlıdır. Günümüzde bilinen en geçerli moleküler veri MTK'nin değerlendirilmesinde başvurulan Ret protoonkogen mutasyonunun belirlenmesidir (Marsh 1997). Bu mutasyonun ortaya çıkarılması ile koruyucu tiroidektomi kararı verilebilmektedir. Bu protoonkogen mutasyonunun differansiye tiroid kanserlerinde (DTK) de gösterilmiş olması söz konusu olmakla beraber DTK'lerinde tanı ve izlemde kullanılmasının günümüzde önemli bir değeri yoktur.

2.8.2.4. Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.8.2.4.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) tiroid nodüllerinin incelenmesinde çok faydalanılan bir yöntemdir. İyonize radyasyon içermediği için gebeler ve çocuklarda da rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş yüksek rezonanslı modelleriyle 1-3 milimetre çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir. USG ile nodülün yapısı (kistik, solid veya semi solid, semikistik olduğu), ekojenitesi, nodülün etrafında ince berrak bir halka olarak tanımlanan ve bazılarınca benignite belirtisi sayılan halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı, nodül sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgilerde elde edilir. Nodülün hacmi hesaplanabilir. Nodülün tek veya çok sayıda olduğu USG ile kolayca anlaşılır. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin, %30-40 vakada çoğul olduğu görülmüştür.

Tiroid nodüllerinde mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir. %50'ye kadar varan oranlar rapor edilmiştir.

Malign-benign ayırımı yapmada her ne kadar USG'yi, halo işareti ve konulan diğer bazı kriterlerle, İİAB ile kıyaslayanlar varsa da ultrasonografik metodlarla bu ayırım mümkün değildir.

USG nodül boyutlarını izlemede yararlı olabilir. Bir başka önemli nokta da İİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, ufak ve ulaşılması zor nodüllere sonografi kullanılarak İİAB'nin yapılabilmesidir (Kibar 2008).

2.8.2.4.1.1 Ultrasonografi Parametreleri

1. Ekojenite: Kanserlerin çoğu hipoekoik olmasına rağmen, benign nodüllerde hipoekoik olabilmektedir. Hiperekoik lezyonlarda kanser oranı düşüktür.
2. Periferik halo: Nodül ve daha hipoekoik olan tiroid dokusu arası alanı gösterir. Bu alanda düzensizlik, noktalanma olması bazı otörlerce kanser açısından şüpheli bir bulgu olarak ileri sürmüştür.
3. Kalsifikasyon: Kalsifikasyonlar amorf, nodüler, lineer, globuler olabilmektedir. Adenom ve karsinomlarda görülebilmektedir. Ama papiller tiroid kanserindeki kalsifikasyon (noktalar şeklindeki konsantrik kalsifikasyon) patognomiktir. Tiroid nodüllerindeki mikrokalsifikasyon kanser açısından risk taşımaktadır.
4. Metastatik servikal lenf nodu: Servikal lenf nodları USG'de daha yuvarlak, şiş ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülür (Haber 2000).
5. Vasküler akım ve hız: Dopler akım ölçümü tiroid lezyonlarında kanser tesbiti açısından değerli olabilmektedir. Malign nodüllerin çok büyük bir kısmında intranodüler kan akımı tesbit edilmiştir. Ancak kanser açısından spesifik akım paterni gösteren bir çalışma yoktur (Hegedus 2001).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) işleminin yapılacağı tiroid nodülünü belirlemede USG görüntüleri önemlidir. Palpe edilemeyen ve çapı 10 mm'den küçük olan tiroid nodüllerinde malign tutulum sık görülmemektedir (Papini 2003).

Kanser teşhisinde USG'de mikrokalsifikasyonların (küçük, punktat ve hiperekoik noktalar), kenar düzensizliğinin, nodül içi karışık damarsal yapıların görülmesinin spesifitelerinin yüksek olmasına karşılık sensitiviteilerinin düşüklüğü bu USG özelliklerinin malign lezyonu göstermede değerlerini sınırlamıştır. Bu özelliklere ek olarak hipoekoik görüntü (kendisini çevreleyen parankim ile karşılaştırıldığında azalmış

ekojenitenin görülmesi), solid lezyonun ön-arka boyunun transvers boydan daha uzun olması da malign lezyonu belirlemede önemli kriterlerdir (Papini 2002).

Kistik ve karışık olup sıvı içeriği baskın lezyonlarda nodüllerin çoğu benignidir ancak papiller tiroid karsinomalarının (PTK) da kistik olabileceği akla getirilerek kanser şüphesi açısından bu lezyonlardan da biyopsi alınmalıdır. Düzensiz sınırlı hipoekoik lezyonlar, tiroid kapsülü dışına doğru genişleme, çevre tiroid kaslarının invazyonu, posterior ekstrakapsüller büyüme ve rekürren laringeal sinirin tutulumu da sitolojik değerlendirme gerektirmektedir.

Şüpheli servikal lenfadenopati (LAP) varlığı yani yuvarlak görümlü, kistik değişiklikler ve mikrokalsifikasyonlar içeren, karışık hipervaskülerite gösteren büyümüş lenf nodları herhangi bir büyüklükteki tiroid nodülü için İİAB endikasyonu oluşturmaktadır (Solbiati 2001).

2.8.2.4.2.Sintigrafi

Tiroid sintigrafisi, geçmişte hemen her klinisyen tarafından tiroid nodülünün başlangıç değerlendirmesinde kullanılmasına rağmen, son 10 yılda kullanımı giderek kısıtlanmıştır.

Sintigrafi, malign-benign ayırımında tanı sağlamamakla beraber, USG ve İİAB gibi güçlü tanısal testlere yardımcı olarak kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisi nodül fonksiyonu hakkında moleküler düzeyde bilgi verir. Otonom fonksiyonlu tiroid nodülünü yani aktif nodülü gösteren tek yöntemdir. Sintigrafide hipoaktif nodül görünümünün tiroid kanseri açısından duyarlılığı yüksek (% 85–90), ancak özgüllüğü oldukça düşüktür (% 5–10). Sintigrafi çekimi; serum TSH düzeyi düşük ve nodül mevcutsa ya da sitoloji 'foliküler neoplazi' veya 'şüpheli' olarak yorumlanmışsa (Sıcak-ılık nodülün tespiti ile kanserden uzaklaşılabilir.) önerilmektedir (Kibar 2008).

2.8.2.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Nodül tanı ve ayırıcı tanısında İİAB mutlaka bir devrimdir. Özellikle USG rehberliğinde yapıldığında ve tiroid sitolojisinde deneyimli bir patolog tarafından rapor edildiğinde nodüller guatr kliniğine, neoplazi ayırıcı tanı bağlamında katkısı büyüktür. 1980'li yılların başından itibaren en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir. Nodül yaklaşım algoritmini de değiştirmiştir. İİAB'den sonra gereksiz tiroid operasyon oranı azalmış, bu nedenle de operasyon sonrası kanser saptanma oranı artmıştır. Gereksiz operasyonların önlenmesi, nodül operasyonlarının daha radikal olması sebebiyle daha yüksek oranda görülen hipoparatiroidi, vokal kord paralizi gibi morbidite faktörlerinin azalması bağlamında da

önemli olmuştur. İİAB, tiroid nodüllerine, tiroid lojunda metastaz şüpheli LAP'lara, tiroide komşu patolojik olarak yorumlanabilecek kitlelere yapılıır. Değerlendirme, tiroid sitopatolojisinde deneyimli patologlarca olmalıdır. Uygulama esnasında nodül içi kanama olabilmektedir. Hemorajik örnekler tanı değerini genelde düşürmektedir. Bu ve buna benzer yetersiz örneklemede klinik şüpheyeye göre 1-3 ay sonra İİAB tekrarlanmalıdır. Yeterli sitopatolojik yorum yapılabilmesi için her birinde 10–15 tiroisit olan en az 6 tiroisit gurubu olmalıdır. Alınan örneklerle teknik imkanlar mevcutsa, tiroglobulin veya kalsitonin düzeyleri, mRNA ile reverse transkripsiyon yöntemi uygulanarak tanı değeri artırılır.

Uygulamanın önemli kabul edilecek komplikasyonu yoktur. Nodülde ve tiroid lobunda kanamaya bağlı şişme olabilir. Geçici bradikardi ve vokal kord paralizisi bildiren birkaç izole rapor vardır. Büyük kist aspirasyonlarından sonra tirotoksikoza neden olmayan, 2–20 gün kadar süren, geçici serum tiroid hormon yüksekliği bildirmiştir. Nodül içi ve çevresinde, daha sonraki USG tetkiklerinde ve histopatolojik tetkikte, yorumda karışıklığa sebep olan akut ve kronik yapısal değişikliklere sebep olabilmektedir. Kronik değişiklikler arasında kapsülde psödoinvazyon görünümü, nodülde fibrozis, kistik dejenerasyon, kalsifikasyon olabilmektedir. Bunlar nadir de olsa yanlışlıkla kanser olarak değerlendirmeye neden olabilmektedir. Nodül içinde nekroz ve granülomatoz doku gelişimi de olabilmektedir.

Genel olarak İİAB'nin 10 mm üzerideki nodüllere uygulanması daha kolaydır. 5–10 mm nodüllerde, özellikle tiroidin ön bölgelerinde ise bunlara USG eşliğinde İİAB yapılabilir. Tüm nodüllere USG eşliğinde İİAB gerekir (Gharib 2007, Kabalak 2009).

Tiroid nodüllerinden İİAB ile papiller, medüller ve anaplastik karsinom tanınırken, folliküler karsinom tanısı konamaz. Folliküler karsinom tanısı için vasküler veya kapsül invazyonu gösterilmelidir. İİAB materyalinde ise bunların görülmesi mümkün değildir ve materyal 'folliküler neoplazm' olarak tanımlanır. Folliküler neoplazm olarak tanımlanan nodüller malignite yönünden şüpheli gruba girenlerdir. Bu hastalarda cerrahi tedavi önerilir. Bu gereksiz operasyonları önlemek için folliküler neoplazm veya malignite yönünden şüpheli sitoloji sonucu olan nodüllerde benign-malign ayrımı için sitopatologlar immünohistokimyasal ve genetik belirteçler kullanmaktadır (Castro 2003).

Sitolojik tanı 7 sınıf olarak bildirilir; tanı için yetersiz (nondiagnostik), benign, önemi belirsiz atipi, Folliküler neoplazi için şüpheli, Hurthle hücreli neoplazi için şüpheli, malignite için şüpheli (genellikle papiller kanser) ve malign. Sitolojik tanıya göre malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri Tablo 3'te belirtilmiştir (Akarsu 2014).

Tablo 3. Sitolojik Tanı, Malignite Riski ve Tedavi Seçenekleri

Sitolojik Tanı	Malignite riski (%)	Genel tedavi
Tanı için yetersiz	1–4	İİAB tekrarı
Benign	<1	Takip
Önemi belirsiz atipi	5–10	İİAB tekrarı
Foliküler neoplazi açısından şüpheli	20–30	Lobektomi
Hurthle hücreli neoplazi açısından şüpheli	20–45	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	60–75	Lobektomi veya total tiroidektomi
Malign	97–99	Total tiroidektomi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalında, 2013 yılında Mayıs-Kasım aylarında Endokrinoloji polikliniklerine başvuran hastaların nodül şüphesiyle yapılan USG’de tiroid nodülü olduğu saptanan ve dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan hastalar ile USG ile tiroid nodülü saptanmayan ve yine dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan toplam 200 hasta iki grup olarak ele alındı. Çalışmaya dahil edilen 200 kişinin tamamı ötiroid idi. İki grubun 25(OH)D3 düzeyinin karşılaştırılması amaçlandı. Bu tez çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ‘Girişimsel Olmayan Etik Kurulu’nun 10.10.2012 tarihli 2012/54 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Kontrol grubu 100, hasta grubu 100 kişi olarak planlandı. Her hastadan 25(OH)D3 çalıştırılmak üzere potasyum EDTA’lı tüplere kan alınıp ‘NF 400’ marka santrifüj cihazında 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi ve plazma örnekleri ‘Haier’ marka soğutucuda -80 santigrat derecede saklandı. Her iki grubun D vitamini düzeyi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda 131518004 Proje numarası ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek çalışıldı. Poliklinik kontrolleri esnasında hastalardan serum sT3, sT4, TSH, TMAB, AntiTG, Ca, P, ALP, PTH düzeyleri çalışıldı. Her hastanın yaş, cinsiyet, günlük güneşlenme süresi (<30 dk, 30-60

dk, 60-120 dk ve >120 dk), güneş kremi kullanımı, giyim tarzı (açık veya kapalı giyim) ve kan örneklerinin alındığı aylar kaydedildi. Aşağıda belirtilen dışlama kriterlerinden herhangi birini taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma prospektif olarak yapıldı.

3.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. D vitamini preparatı kullananlar
2. D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar (glukokortikoid, antiepileptikler vb.)
3. Kalsiyum metabolizma bozukluğu olanlar
4. Kronik böbrek yetmezliği olanlar
5. Kronik karaciğer hastalığı olanlar
6. Herhangi bir hastalık sebebi ile yatalak olan hastalar
7. 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olanlar
8. Gebe veya emziren kadınlar
9. Kronik granüloamatöz hastalık tanısı olanlar
10. Nefrotik sendromlu hastalar
11. Obezler (vücut kitle indeksi>30 kg/m² olanlar)
12. Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
13. Onam vermeyenler

3.2. Klinik Yönetimde Kullanılan Tanı Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri

3.2.1. Tiroid USG

'GE Medical Systems LOGIQ P5' cihazıyla 11L proba yapıldı. Hasta supin pozisyonda yatırılarak boyun ekstansiyona getirildi. Tiroid dokusunun yapısı, nodül varlığı bakıldı ve tiroid bezinin sağ ve sol lobu üç boyutlu ölçülerek volümleri hesaplandı. Volüm ölçümlerinde 'AP çap x Lateral çap x Longitudinal çap /0,5' formülü kullanıldı (Sidhu 2008). Tespit edilen tiroid nodüllerin yapısı (solid, kistik, mikst), ekojenitesi, anterior-posterior, transvers ve longitudinal çapları ölçüldü ve volümleri hesaplanarak kaydedildi. Tüm USG'ler aynı kişi tarafından yapıldı.

3.2.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB/FNA)

USG eşliğinde tiroid nodülünün saptanmasının ardından (biyopsi endikasyonu olan nodüllere) 22 gauge, 2,8 cm uzunlukta iğne ve 10 cc'lik enjektör ile yapıldı. USG biyopsi esnasında hücre örneği alınmak istenen tiroid nodülünde, iğnenin yerini tesbit etmek için

kullanıldı. Aspire edilen materyal lama yayılarak incelenmek üzere Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi.

3.2.3. Serum sT3, sT4, TSH, TMAB, AntiTg, Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D3 Düzeyleri

Tüm in vitro analizler yapılırken electrochemiluminescence immunassay ve spektrofotometric yöntemleri kullanıldı. 25(OH)D3 düzeyi Zivak marka cihazda 'Tandem Gold LC-MS/MS' (likit kromatografi kütle spektrometri) analizörü ile çalışıldı. Çalışılan parametrelerin referans aralığı ve birimi Tablo 4'te belirtildi. Parametrelerin referans aralığı ve birimleri Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nın verilerine göre belirtildi (Tablo 4). Serum 25(OH)D3 düzeyine göre vitamin D durumu tablo 5' belirtildi (Akarsu 2014).

Tablo 4. Parametrelerin Değerlendirilmesi

Parametreler	Referans aralığı	Birim
TSH	0,34-5,6	µIU/ml
sT3	2,5-3,9	Pg/ml
sT4	0,61-1,12	ng/dl
TMAB	0-9: negatif >9: pozitif	IU/ml
AntiTG	0-40: negatif >40: pozitif	IU/ml
Ca	8,4-10,2	mg/dl
P	2,3-4,7	mg/dl
ALP	>20 yaş, erkek:40-150 >15 yaş, kadın:40-150	u/l
PTH	12-88	pg/ml

Tablo 5. Serum 25(OH)D3 Düzeyine Göre Vitamin D Durumu

>30ng/ml	Yeterli
20-30ng/ml	Vitamin D Yetmezliği
<20ng/ml	Vitamin D Eksikliği
<10ng/ml	Ciddi Eksiklik

3.2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiki değerlendirme için SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular sürekli verilerde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerde sayı ve yüzdelerle gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda student-t testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbiri ile olan ilişkisi pearson korelasyonu ile incelenmiştir. Çoklu grup karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ tüm karşılaştırmalar için anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalında, 2013 yılında Mayıs-Kasım aylarında Endokrinoloji polikliniğine başvuran toplam 200 hasta ele alındı. Kontrol grubu 100, hasta grubu 100 kişi olarak planlandı. Bu hastaların nodül şüphesiyle yapılan USG'de tiroid nodülü olduğu saptanan ve dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan hastalar ile USG ile tiroid nodülü saptanmayan ve yine dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan her hastadan 25(OH)D3 çalışılmak üzere kan alındı. Serum sT3, sT4, TSH, TMAB, AntiTg, Ca, P, ALP, PTH için Endokrinoloji polikliniğinde istenmiş olan veriler alındı. Çalışma prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya 100 hasta grubu, 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 200 kişi dahil edildi. Hasta grubunun 88'i kadın 12'si erkek idi. Kontrol grubunun ise 86'sı kadın 14'ü erkek idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $44,4 \pm 10,9$ (20-65) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $33,3 \pm 10,05$ (18-61) olarak saptandı. Hasta grubundan giyim tarzı sorgulanan kadın hastaların 13'ü (%14,7) açık, 75'i (%85,3) kapalı giyim tarzını benimsemiş idi. Kontrol grubunun ise 18'i (%20,9) açık, 68'i (%79,1) kapalı giyim tarzını benimsemiş idi. Güneş kremi kullanım oranı iki grup arasında farklılık göstermedi (Tablo 6).

Tablo 6. Giyim Tarzı, Güneş Kremi Kullanımı, Cinsiyet Oranları ve Yaş Ortalaması

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
Açık giyim	13	14,7	18	20,9
Kapalı giyim	75	85,3	68	79,1
Güneş kremi kullanan	14	14	14	14
Güneş kremi kullanmayan	86	86	86	86
Kadın	88	88	86	86
Erkek	12	12	14	14
Yaş ortalaması	44,4±10,9 (20-65)		33,3 ±10,05 (18-61)	

Günlük güneşlenme süreleri sorgulandığında hasta grubunun %60'ı, kontrol grubunun %56'sı 30-60 dk güneşlenmekte idi. 120 dk ve üzerinde günlük güneşlenme oranı hasta grubunda %4 iken kontrol grubunda %7 idi (Tablo 7).

Tablo 7. Günlük Güneşlenme Süreleri

Günlük güneşlenme süresi	Hasta grubu (100)		Kontrol grubu (100)	
	n	%	n	%
<30dk	19	19	27	27
30-60dk	60	60	56	56
60-120dk	17	17	1	10
>120dk	4	4	7	7

Tiroid bezi parankim ekojenitesi karşılaştırıldığında hasta grubunun %35,1'i heterojen, kontrol grubunun %25'i heterojen idi. Her iki grupta anti-TG ve TMAB pozitiflik oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Troid Bezi Parankim Ekojenitesi ve Otoantikör Pozitifliği

		Hasta grubu (100)		Kontrol grubu (100)		p
		n	%	n	%	
Tiroid bezi parankim ekojenitesi	Homojen	61	64,9	75	75	
	Heterojen	33	35,1	25	25	
Otoantikör pozitifliği	Anti-TG		13,3		8,2	AD
	TMAB		26,1		18,4	AD

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri aylar karşılaştırıldığında hasta grubunun en çok eylül ve ekim aylarında (%27-%20), kontrol grubunun ise en çok mayıs ve haziran aylarında (%25-%24) başvurduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Aylara Göre Dağılımı

	Hasta grubu	Kontrol grubu
Mayıs	16	25
Haziran	10	24
Temmuz	8	21
Ağustos	2	13
Eylül	27	9
Ekim	20	5
Kasım	17	3
Total	100	100

Hasta grubunun (100) 72'i soliter nodüllü, 28'i ise multinodüler idi. Tiroid nodülü olan ve biyopsi yapılan hasta sayısı 81 idi. Bu hastaların 17'sine 2 nodülden, 8'ine ise 3 nodülden biyopsi yapıldı. Bu hastaların biyopsi sonuçları 4'ünde (%4,9) yetersiz materyal, 72'sinde (%88,9) benign, 4'ünde (%4,9) şüpheli, 1'inde (%1,1) malign sitoloji olarak raporlandı (Tablo 10). Biyopsi sonucu şüpheli ve malign olarak raporlanan veya bası semptomu olan 8 hastaya operasyon planlandı. 5 hastanın (%62,5) postoperatif patoloji sonucu benign, 3'ünün ise (%37,5) malign (tiroid papiller ca) olarak rapor edildi. İİAB sonucu yetersiz olan 4 hastadan 1'inin postoperatif patoloji sonucu malign olarak raporlandı. Diğer 3 hastanın postoperatif patoloji sonuçlarına ulaşamadı. 2. Ve 3. Nodülden biyopsi alınan hastaların tamamında sitoloji sonucu benign bulgular olarak raporlandı. Biyopsi yapılan 81 hastada kanser oranı %3,70 olarak hesaplandı.

Tablo 10. İİAB Sonuçları

Sitoloji	n	%
Yetersiz materyal	4	4,9
Benign	72	88,9
Şüpheli	4	4,9
Malign	1	1,1

Hasta grubunun 25(OH)D3 ortalaması $15,39 \pm 9,1$ ng/ml, kontrol grubunun ise $13,33 \pm 7,1$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grubunun ortalama kalsiyum (Ca) düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,036$). Kontrol grubunda ise fosfor (P) düzeyi hasta grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,043$). Hasta grubunda TSH düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,05$). Her iki grupta st3 ve st4 düzeyleri karşılaştırıldığında bu değerler hasta grubunda daha yüksek idi. st4 düzeylerinde bulunan yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,026$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
25(OH)D3	$15,39 \pm 9,1$	$13,33 \pm 7,1$	AD
Ca	$9,33 \pm 0,4$	$9,19 \pm 0,4$	0,036
P	$3,58 \pm 0,4$	$3,75 \pm 0,6$	0,043
ALP	$69,92 \pm 19,4$	$70,15 \pm 58,0$	AD
PTH	$49,53 \pm 26,4$	$51,57 \pm 35,7$	AD
TSH	$1,58 \pm 1,1$	$1,89 \pm 0,9$	0,050
sT3	$3,13 \pm 0,3$	$3,09 \pm 0,4$	AD
sT4	$0,85 \pm 0,1$	$0,80 \pm 0,1$	0,026

Tiroid volümü hasta grubunda $17,8 \pm 15,7$ cm³ iken kontrol grubunda $8,4 \pm 3,7$ cm³ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Hasta ve kontrol grubunun 25(OH)D3 düzeyi ile yaş, tiroid volümü; hasta grubunda nodül volümü ve sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunda 25(OH)D3 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun sadece %11'inde ve kontrol grubunun %6'sında yeterli düzeyde 25(OH)D3 saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların 25(OH)D3 Düzeyleri

25 OH D3	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
<10	35	35	44	44
10-20	37	37	38	38
20-30	17	17	12	12
>30	11	11	6	6

Her iki grupta 25(OH)D3 ortalaması ile günlük güneşlenme süreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda <30 dk güneşlenme süresi olanlarda 25(OH)D3 ortalaması 11,34 + 4,70 ng/ml olarak saptandı, >120 dk güneşlenme süresi olanlarda 25(OH)D3 ortalaması 22,24 + 8,32 ng/ml olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların Güneşlenme Sürelerine Göre 25(OH)D3 Ortalamaları

Güneşlenme süresi	25(OH)D3 ortalaması	
	Hasta grubu	Kontrol grubu
<30 dk	16,53 ± 9,53	11,34 ± 4,70
30-60 dk	13,67 ± 8,25	13,36 ± 7,40
60-120 dk	20,64 ± 10,20	12,27 ± 6,25
>120 dk	13,45 ± 8,57	22,24 ± 8,32

Hasta grubunda mevsimlere göre 25(OH)D3 ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda mevsimlere göre 25(OH)D3 ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ve bu fark ilkbahar mevsiminden kaynaklanmakta idi (p=0,049) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol Grubunda Mevsimlere Göre 25(OH)D3 Ortalaması

Mevsimler	n	%	25(OH)D3 ort.
İlkbahar	25	25	10,63 ± 5,20
Yaz	59	59	14,36 ± 7,58
Sonbahar	16	16	14,22 ± 7,31

Her iki grupta cinsiyete göre 25(OH)D3 düzeyi karşılaştırıldığında erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre 25(OH)D3 ortalaması daha yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Her iki grupta giyim tarzına göre 25(OH)D3 düzeyi

karşılaştırıldığında açık giyimli olanlarda 25(OH)D3 ortalaması daha yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Her iki grupta güneş kremi kullanımı ile 25(OH)D3 karşılaştırıldığı zaman güneş kremi kullanan ve kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Cinsiyet, Güneş Kremi Kullanımı ve Giyim Tarzına Göre 25(OH)D3 Ortalaması

		25(OH)D3 ortalaması	p
Cinsiyet	Kadın	13,26 ± 7,64	<0,001
	Erkek	21,72 ± 8,33	
Giyim tarzı	Açık	17,5645 ± 8,31	<0,001
	Kapalı	12,3294 ± 7,19	
Krem kullanımı	Kullanan	16,69 ± 10,12	AD
	Kullanmayan	13,98 ± 7,84	

5. TARTIŞMA

D vitamini insan cildinde güneşten gelen Ultraviyole-B (UV-B) ışınlarının etkisiyle sentezlenen ve az miktarda da hayvansal ve bitkisel gıdalar yoluyla vücuda alınan hidrofobik bir vitamindir. Klasik hedef organları olarak bilinen ince barsak, böbrek ve kemik üzerine etki ederek, parathormon (PTH) ile birlikte vücutta kalsiyum homeostazını sağlar (Gupta 2011). Vitamin D eksikliği için risk faktörleri, prematüre ve dismatüre doğum, pigmentli deri, güneş ışığının düşük emilimi, obezite, malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yaşlır (Lips 2001). Çalışmamızda her iki grupta erkeklere oranla kadınlarda 25(OH)D3 düzeyi düşük saptandı. Bu; her iki grupta kadınların sayıca daha fazla olması, büyük çoğunlukla kapalı giyim tarzını benimsemelerinden ve bu nedenle de yeterli düzeyde güneşlenememelerine bağlandı.

Güneş koruyucu krem ile cildin D vitamini üretim kapasitesi önemli oranda azalır. Matsuoka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 8 hasta ele aldılar. Bu hastaları dörder kişi olmak üzere iki gruba ayırdılar. Bir grubu paraaminobenzoik asit içeren koruyucu ile koruyup her iki gruba eşit oranda UV-B verdiler. Çalışma öncesinde ve sonrasında her iki grubun 25(OH)D3 düzeyini karşılaştırdılar. Çalışma sonunda koruyucu kullanılmayan grupta diğer gruba göre 25(OH)D3 düzeyi belirgin olarak yükselmiş saptandı ($p<0,01$) (Matsuoka 1987). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda güneş koruyucu krem kullanımı düşük oranda idi (her iki grupta %14). Güneş koruyucu krem kullanan ve

kullanmayanların 25(OH)D3 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu; hastaların çoğunun güneş koruyucu kremi düzensiz kullanmalarına ve 25(OH)D3 düzeyinin beslenme, diyet ve giyim tarzı gibi diğer çevresel faktörlere bağlı olarak da değişebileceğine bağlandı.

Güneş ışığına yetersiz maruziyet D vitamini eksikliğinin en önemli nedenlerindedir. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farklı cilt rengine sahip hastalarda UV-B maruziyeti ile 25(OH)D3 düzeyini karşılaştırdılar. Cilt pigmentasyonuna göre hastaları 4 gruba ayırdılar. 12 hafta boyunca haftada üç gün cilt pigmentasyonu ile orantılı olarak UV-B uyguladılar (beyaz ırka 6 dk, siyah ırka 12 dk). 12 hafta sonunda tüm gruplarda 25(OH)D3 düzeyinde belirgin artış saptandı (Chen 2007). Bizim çalışmamızda hastalara ortalama günlük güneşlenme süreleri soruldu. <30 dk, 30-60 dk, 60-120 dk ve >120 dk olarak kaydedildi. Hasta grubunda günlük güneşlenme süreleri ile 25(OH)D3 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda ise günlük güneşlenme süresi >120 dk olanlarda <30 dk olanlara göre 25(OH)D3 düzeyi belirgin olarak yüksek saptandı (p=0,001).

D vitamini eksikliği günümüzde özellikle endüstrileşen toplumlarda pandemi halini almıştır (Holick 2011). Literatürde Türk toplumunda D vitamini değerlerini yansıtan az sayıda çalışma vardır. 2006 yılında Erkal ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada Türkiye'nin değişik bölgelerinde yaşayan ve yaşları 21-66 arasında değişen 85 erkek hastanın serum 25(OH)D3 seviyeleri incelenmiş ve ortanca değer 18,8 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada incelenen 17-69 yaş arasındaki 242 kadın hastanın serum 25(OH)D3 seviyelerinin ortanca değeri ise 14,4 ng/ml olarak bildirilmiştir (Erkal 2006). Bizim çalışmamızda erkeklerde 25(OH)D3 ortalaması $21,72 \pm 8,33$ ng/ml, kadınlarda ise $13,26 \pm 7,64$ ng/ml olarak bulundu ve bu sonuçlar literatür ile benzer idi. Konya ili ve çevresinin sosyokültürel yapısı ve coğrafi konumunun düşük 25(OH)D3 düzeyine katkısı olabilir. Zira çalışmamızda kontrol grubundaki kadınların %79,1'i, hasta grubundaki kadınların ise %85,3'ü kapalı giyim tarzını benimsemiş idi. Keza Konya ilinin coğrafi konumundan dolayı denizlere uzak olması ve deniz ürünü tüketiminin yeterli düzeyde olmamasının da katkısı göz ardı edilemez.

Çidem ve arkadaşları 3 yıllık sürede yaygın kas-iskelet ağrısı ile başvuran ve yaşları 20-100 arasında olan 8457 hastada D vitamini eksikliğini araştırdılar. Bu çalışmada hastalar D vitamini düzeyine göre iki gruba ayrıldı. 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml'nin altında ise yetersiz, 20 ng/ml ve üstünde ise yeterli olarak kabul edildi. Çalışmada D vitamini eksikliği %71,7 oranında saptandı. D vitamini eksikliği kadınlarda ve nispeten genç yaşlarda daha yüksek saptandı. Mart ve nisan aylarında başvuran hastalarda D vitamini

eksikliği zirve yaptı (Çidem 2013). Bu çalışmaya yaygın-kas iskelet ağrısı olan hastalar yıl boyunca alındı. Bizim çalışmamız mayıs-kasım ayları arasında yapıldı ve çalışmamızda tiroid nodülü olan hasta grubunda D vitamini eksikliği %72, tiroid nodülü olmayan kontrol grubunda ise %82 olarak saptandı. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği daha yüksek saptandı. Bu sonuç Konya ilinin sosyokültürel ve coğrafi konumu ile ilişkili olabilir. Yine çalışmamızda kontrol grubunda diğer aylar ile karşılaştırıldığında mayıs ayında D vitamini eksikliği daha yüksek saptandı. Bu da ilkbahar aylarında D vitamini eksikliğinin daha fazla olması ile ilgili bulundu.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile D vitamini eksikliğinin tiroid kanseri için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Roskies ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada tiroid kanseri şüphesi ile opere edilen hastaları ele aldılar. Bu hastaları preoperatif 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini eksik olan ve D vitamini yeterli olan olmak üzere iki gruba ayırdılar. Hastaların postoperatif patoloji sonuçları incelendiğinde D vitamini eksikliği olan grubun %75'inde (9/12) diferansiye tiroidkanserisi saptanırken D vitamini yeterli grubun %37,5'inde (33/88) diferansiye tiroid kanseri saptandı. Bu çalışmaya dayanarak D vitamini eksikliğinin tiroid kanseri gelişiminde düzeltilebilir bir risk faktörü olabileceğini iddia ettiler (Roskies 2012). Fakat bu çalışma retrospektif yapıldı ve çalışmada sağlıklı veya tiroid hastalığı olmayan kontrol grubu yoktu. Laney ve arkadaşları tiroid nodülü olan 42 hasta, tiroid kanseri tanısı olup remisyonda olan 45 hasta ve aktif tiroid kanseri olan 24 hastanın 25(OH)D3 düzeyini karşılaştırdılar. Gruplar arasında 25(OH)D3 düzeyi açısından anlamlı fark saptamadılar. Bununla birlikte normal popülasyon ile karşılaştırıldığında her üç grupta da D vitamini düzeyi daha düşük bulundu (Laney 2010). Fakat bu çalışmada mevcut gruplar ile tiroid nodülü veya tiroid hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmadı. Bizim çalışmamızda tiroid nodülü olan ötiroid 100 hasta ve tiroid nodülü olmayan sağlıklı-ötiroid 100 kişi ele alındı. Grupların 25(OH)D3 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat D vitamini eksikliği için eşik değer olarak 20 ng/ml baz alındığında hasta grubunun %72'sinde kontrol grubunun ise %82'sinde D vitamini eksikliği saptandı. Her iki grupta D vitamini eksikliğinin çok yüksek oranda saptanması gruplar arasında 25(OH)D3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasını açıklayabilir.

Tiroid nodülleri tiroid bezinde oluşan ve bezin normal dokusuna benzemeyen, farklı büyüklükte, yuvarlak veya oval kitlelerdir. Ülkemizin bazı bölgelerinde endemik şeklinde görülen tiroid nodülleri, genişçe bir popülasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Palpe edilebilen tiroid nodüllerinin sıklığı % 3-7 iken, USG ile bu oranın % 20-76 arasında değiştiği belirtilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazladır ve yaşla birlikte sıklığı

artar. Tiroid nodüllerinde kanser riski % 1-10 (ortalama % 5) arasında değişmektedir (Akarsu 2014). Bu nedenle tiroid nodülleri prekanseröz öncül lezyonlar olarak değerlendirilebilir. D vitamini eksikliği tiroid kanseri gelişimi için bir risk faktörü olduğuna göre tiroid nodülü gelişimi için de bir risk faktörü olabilir. Çalışmamızda tiroid nodülü olan 81 hastaya tiroid İİAB yapıldı. Biyopsi yapılan 81 hastada malignite oranı %3,70 olarak hesaplandı. Bu oran literatür ile uyumlu idi.

D vitamini eksikliğinin tiroid bezi volümü ile karşılaştırılması konusunda yapılmış ve yayımlanmış az sayıda çalışma vardır. Yine D vitamini eksikliğinin tiroid nodülü varlığı veya nodül volümü ile ilişkisi konusunda yapılmış ve yayımlanmış çalışma yoktur. Yasuda ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada 26 yeni başlangıçlı graves hastası ile 48 tane ötiroid, antiTPO ve antiTg antikoru negatif olan kontrol grubunun 25(OH)D3 düzeyini ve tiroid volümünü karşılaştırdılar. Her iki grubun tamamı kadınlardan oluşmakta idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre 25(OH)D3 düzeyi belirgin olarak düşük saptandı. Hasta grubunun ortalama 25(OH)D3 düzeyi $14,4 \pm 4,9$ ng/ml iken kontrol grubununki ise $17,1 \pm 4,1$ ng/ml olarak saptandı ($p < 0,05$). Aynı zamanda 25(OH)D3 düzeyi ile tiroid volümü negatif korele idi. Hasta grubunun ortalama tiroid volümü $36,5 \pm 19,4$ cm³ iken kontrol grubunda ortalama tiroid volümü $15,5 \pm 8,2$ cm³ idi ($p < 0,001$) (Yasuda 2012). Bizim çalışmamızda hasta grubunun ortalama tiroid volümü $17,8 \pm 15,7$ cm³ iken, kontrol grubunda $8,4 \pm 3,7$ cm³ idi ($p < 0,001$). Tiroid volümü ile 25(OH)D3 düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı negatif korelasyon saptanmadı. Bu muhtemelen her iki gruptaki düşük 25(OH)D3 düzeyi ile ilişkili idi. Çalışmamızda hasta grubunun tiroid volümünün daha fazla olması nodül varlığı ile ilişkilendirildi. Yine çalışmamızda 25(OH)D3 düzeyi ile nodül varlığı, sayısı ve hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. D vitamini eksikliği için eşik değer 20 ng/ml baz alındığında hasta ve kontrol grubunda D vitamini eksikliği sırasıyla %72 ve %82 gibi çok yüksek oranlarda saptandı. D vitamini yeterlilik alt sınırının 30 ng/ml olduğu göz önüne alınırsa bu oranlar sırası ile %89 ve %94 gibi daha da yüksek çıkmaktadır. Bu %89'luk oran tiroid nodülü gelişiminde D vitamini eksikliğinin rolü olabileceğini düşündürmekle beraber kontrol grubunda da D vitamini eksikliğinin yüksek oranda olması bulguların bu şekilde yorumlanmasını engellemektedir. Her iki grupta kadın cinsiyetin ağırlıklı olması ve kadınların da büyük oranda kapalı giyim tarzını benimsemiş olmaları ve bunun yanında günlük güneşlenmenin yeterli ve uygun olmaması gibi nedenler her iki grupta 25(OH)D düzeylerinin düşük saptanmasını açıklayabilir. Gerek tiroid nodülü gelişimi gerekse de D vitamini eksikliği birçok faktörden etkilendiği için beklediğimiz anlamlı fark saptanmamış olabilir.

5. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan iki grubun 25(OH)D3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızın kuvvetli yönü tiroid nodülü olan hastalar ile tiroid nodülü olmayan kontrol grubunda 25(OH)D3 düzeylerinin karşılaştırılması konusunda yapılmış ilk çalışma olması ve hastaların çalışma dışı bırakılma kriterlerinin geniş tutulması ile gruplar arası benzerliğin sağlanması sonucunda bulguların daha iyi yorumlanabilir oluşudur. Zayıf yönü ise D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu bir bölgede yapılmış olmasıdır.
2. D vitamini eksikliği için eşik değer olarak 20 ng/ml baz alındığında hasta grubunun %72'sinde kontrol grubunun ise %82'sinde D vitamini eksikliği saptandı. Bu oranlar literatüre göre daha yüksek idi.
3. Tiroid İİAB yapılan hastaların %3,70'inde diferansiye tiroid kanseri (hepsi tiroid papiller karsinomu) saptandı ve bu literatür ile uyumlu idi. Bu hastalarda 25(OH)D3 düzeyi 12,2 ng/ml, 13,5 ng/ml, 14,2 ng/ml idi.
4. Her iki grupta yaş, tiroid bezi volümü, nodül volümü ve nodül sayısı ile 25(OH)D3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.
5. Her iki grupta erkeklere oranla kadınlarda D vitamini eksikliği daha yüksek oranda saptandı ve bu literatür ile uyumlu idi.
6. Hasta grubunda günlük güneşlenme süreleri ile 25(OH)D3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, kontrol grubunda >120 dk günlük güneşlenme süreleri olanların 25(OH)D3 düzeyleri <30 dk günlük güneşlenme süresi olanlara göre daha yüksek saptandı.
7. Aynı dışlama kriterlerine sahip çalışmaların daha fazla sayıda hasta ile ve D vitamini eksikliği prevalansının daha düşük olduğu bölgelerde yapılması sonuçların genellenebilmesi için gereklidir.

KAYNAKLAR

- Adams JS, Gacad MA, Anders A, Endres DB and Sharma OP. Biochemical indicators of disordered vitamin D and calcium homeostasis in sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1986;3(1):1-6.
- Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(10):1458-1463.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M and Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000;11(9):847-852.
- Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Boztepe H. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 4. Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.; 2014
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA and Stockigt JR. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126.
- Bellorin-Font E and Martin KJ. Regulation of the PTH-receptor-cyclase system of canine kidney: effects of calcium, magnesium, and guanine nucleotides. *Am J Physiol*. 1981;241(4):F364-373.
- Bikle DD, Nemanic MK, Gee E and Elias P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 production by human keratinocytes. Kinetics and regulation. *J Clin Invest*. 1986;78(2):557-566.
- Bouillon R. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
- Cantorna MT, Hayes CE and DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(15):7861-7864.
- Castro MR and Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*. 2003;9(2):128-136.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S and Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439-443.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R and Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460(2):213-217.
- Chen TC and Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(9):423-430.
- Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P and Modigliani E. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):919-922.
- Cross HS, Bareis P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S, Bonner E and Peterlik M. 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids*. 2001;66(3-5):287-292.
- Çidem, Kara S, Sarı, Özkaya M, Karacan İ. Yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve risk faktörleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. JCEI / 2013; 4 (4): 488-491
- Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L and Graversen HP. Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J Surg*. 1996;20(3):351-356; discussion 357.
- de Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al.: Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1990; 150:1422-7.

- Deluca HF and Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001;15(14):2579-2585.
- Demircan O. Tiroid Nodüllerine Cerrahi Yaklaşım. İstanbul: Express basımevi; 2008.
- Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin d deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in turkish immigrants in germany: Identification of risk factors. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the4ational Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17:1133-1140
- Fancy T, Gallagher D, 3rdHornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221-7, vii.
- Feldman D, Zhao XY and Krishnan AV. Vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology*. 2000;141(1):5-9.
- Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH and Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*. 1985;1(8424):307-309.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED and Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*. 1990;19(6):614-622.
- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(1):44-49.
- Gharib H and Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):707-735, vi.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002;94(6):1867-1875.
- Greenspan FS. The problem of the nodular goiter. *Med Clin North Am*. 1991;75(1):195-209.
- Greer AM. The thyroid gland. New York: Raven Pres Ltd; 1990.
- Griffin JE. Management of thyroid nodules. *Am J Med Sci*. 1988;296(5):336-347.
- Gupta A and Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):23-29.
- Haber RS. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2000;6(5):396-400.
- Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management implications. *Arch Intern Med*. 1987;147(1):97-99.
- Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J and van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med*. 1990;150(1):113-116.
- Hanchette CL and Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*. 1992;70(12):2861-2869.
- Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1998;106(8):427-436.
- Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):339-360, viii-ix.
- Hegedus L, Bonnema SJ and Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24(1):102-132.
- Henry J. Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology*

- and metabolism. 2011;96:1911-1930
- Holick MF, Krane SM. Harrison İç Hastalıkları prensipleri. 15. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.
- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-371.
- Humes HD, Weinberg JM and Knauss TC. Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 1982;2(1):5-29.
- Ingway EC: Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(2): 231-5.
- Janssen HC, Samson MM and Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):611-615.
- Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG and Kellum JM. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg.* 2006;243(5):701-704; discussion 704-705.
- Kabalak T. Tiroid El Kitabı. Birinci Basım. İzmir: Güven Kitapevi; 2009.
- Kendall LW, Condon RE: Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *The Lancet* 1969; 1071-3.
- Kibar M. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım. İstanbul: Express basımevi; 2008.
- Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, Kaserer K, Watschinger B, Soregi G, Niederle B and Vierhapper H. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid.* 1999;9(9):943-947.
- Laney N, Meza J, Lyden E, Erickson J, Treude K and Goldner W. The Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Similar between Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Patients. *Int J Endocrinol.* 2010;2010(805716).
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
- Lips P. Vitamin D physiology, *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 4–8 .
- Maas RM, Reus K, Diesel B, Steudel WI, Feiden W, Fischer U and Meese E. Amplification and expression of splice variants of the gene encoding the P450 cytochrome 25-hydroxyvitamin D(3) 1, alpha-hydroxylase (CYP 27B1) in human malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2001;7(4):868-875.
- Marsh DJ, Mulligan LM and Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res.* 1997;47(4-6):168-178.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O and Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia.* 1994;37(6):552-558.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA and Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-1168.
- Mawer EB, Hayes ME, Heys SE, Davies M, White A, Stewart MF and Smith GN. Constitutive synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by a human small cell lung cancer cell line. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):554-560.
- McHenry CR, Walfish PG and Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg.* 1993;59(7):415-419.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93(1):69-77.

- Meller J and Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29 Suppl 2(S425-438).
- Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, et al. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4264-72.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(3):265-281.
- Need AG, Horowitz M, Morris HA and Nordin BC. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1577-1581.
- Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P and Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):826-829.
- Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(1):3-4.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V and Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-1946.
- Pfeifer M, Begerow B and Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002;13(3):187-194.
- Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(4):579-586.
- Popovtzer M. Böbrek ve elektrolit hastalıkları. 6.baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2005
- Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A and Payne RJ. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41(3):160-163.
- Rucker D, Allan JA, Fick GH and Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ*. 2002;166(12):1517-1524.
- Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL and Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(5):391-395.
- Sidhu PS, Chong WK. Ultrasonda ölçümler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008.
- Skandalakis JE SP, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland in surgical anatomy and technique. New York: Springer-verlag; 1995.
- Solbiati L, Osti V, Cova L and Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol*. 2001;11(12):2411-2424.
- Sözen T, Yavuz DG, Almaca A, Hekimsoy Z, Altun B, Cantürk Z. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 6. Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.; 2014
- Spitzweg C, Heufelder AE and Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000;10(4):321-330.
- Tambouret R, Szyfelbein WM and Pitman MB. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer*. 1999;87(5):299-305.
- Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS and Holick MF. 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet*. 2001;357(9269):1673-1674.
- Tezelman. Endokrin Cerrahisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Klinik Bilimler Ders Kitapları; 2002.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):842-856.

- Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D, Otsuki M, Matsuoka TA, Kaneto H and Shimomura I. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012;42(3):739-741.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-572.