

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MENİNGİOM VE GLİOM OLGULARINDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Zeynep Zülfiye YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Yüksek Lisans Programı

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Özge CAN

İkinci Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aysel ÖZPINAR

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

Kurum : Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (x) Doktora ()

Anabilim Dalı : Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Yüksek Lisans Programı

Tez Sahibi : Zeynep Zülfiye YILDIRIM

Tez Başlığı : Meningiom ve Glioma Olgularında D Vitamini Düzeylerinin Araştırılması

Sınav Yeri : Acıbadem Üniversitesi A Blok 8. Kat

Sınav Tarihi : 18 Eylül 2014 09:00

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Yrd. Doc. Dr. Özge CAN	Acıbadem Üniversitesi	
Prof. Dr. Aysel ÖZPINAR	Acıbadem Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof. Dr. Mustafa Serteser	Acıbadem Üniversitesi	
Doc. Dr. Meltem Müftüoğlu	Acıbadem Üniversitesi	
Yrd. Doc. Dr. Ster İrmak	Bilgi Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 22.09/2014 tarih ve 08 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mert ÜLGEN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

BEYAN

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

18/09/2014

Zeynep Zülfiye YILDIRIM

Önsöz ve Teşekkür

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile D vitamininin hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında görev aldığı ve bunun sonucunda birçok kanser tipinde anti-kanser ajanı olarak çalıştığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, beyin tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluşturan meningiom ve glioma tümörlerine sahip hastaların serum örneklerinde D vitamini konsantrasyonu ölçülmüştür.

Örneklerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ve Yüksek Lisans arkadaşım Yiğit Erdemgil'e, ayrıca Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları'nın imkanlarını sunarak bu çalışmanın hayata geçmesini sağlayan Prof. Dr. Mustafa Serteser'e ve orada bana yardımcı olan çalışanlara teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın hayata geçmesini sağlayan ve bilgi birikimi ile bana yol gösteren değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özge Can'a ve değerli ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Aysel Özpınar'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her türlü yardımı yapan Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Yüksek Lisans eğitimim sırasında beni motive eden değerli arkadaşlarım ve eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme ve müstakbel eşime en içten sevgilerimle teşekkür ederim.

Zeynep Zülfiye YILDIRIM

İçerik

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	iii
Önsöz ve Teşekkür.....	iv
İçerik.....	v
Kısaltmalar.....	vii
Şekiller Listesi	viii
Tablolar Listesi.....	ix
Ekler Listesi.....	x
Özet	1
Summary	3
1. Giriş ve Amaç.....	5
2. Genel Bilgiler	7
2.1. D vitamini metabolizması	7
2.2. D vitamini ile kanser arasındaki ilişki	9
2.2.1. Hücre siklusu düzenleyicileri.....	10
2.2.2. Apoptoz.....	11
2.2.3. Büyüme faktörleri.....	12
2.2.4. Telomeraz	13
2.3. D vitaminin beyinde varlığı	14
2.4. Beyin Tümörleri	15
2.4.1. Meningiom.....	15
2.4.2. Glioma.....	17
3. Gereç ve Yöntem.....	18
3.1. Araştırmanın dizaynı	18
3.2. Örneklerin toplanması	18

3.3.	D vitamini analiz yöntemi	19
3.4.	İstatiksel analiz	20
4.	Bulgular	21
4.1.	LC-MS/MS yöntemiyle 25(OH)D ₃ ölçümleri.....	21
4.2.	Serum D vitamini düzeyleri	22
5.	Tartışma ve Sonuç	29
5.1.	Serumda D vitamini analizi sonuçları	29
5.2.	Diğer kanser tiplerindeki D vitamini seviyeleri	30
5.3.	D vitamininin beyin kanserlerinde işlevi olduğu tespit edilen yolaklara etkisi 31	
5.4.	Araştırmanın sonucu	33
5.5.	Limitasyonlar	34
6.	Kaynaklar.....	35
7.	Ekler	47
8.	Özgeçmiş	75

Kısaltmalar

cAMP	:Siklik adenosin monofosfat
Cdk	:Siklin bağımlı kinaz
CKI	:Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri
CYP24	:24-hidroksilaz
CYP27A1	:25-hidroksilaz
CYP27B1	:1 α -hisroksilaz
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
EGFR	:Epidermal büyüme faktörü reseptörü
hTERT	:İnsan telomeraz ters transkriptaz
IGF	:İnsulin benzeri büyüme faktörü
IGFBP3	:İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 3
LC-MS/MS	:Sıvı kromatografisi sıralı kütle spektrometresi
PKA	:Protein kinaz A
pRB	:Retinoblastoma proteinleri
PTH	:Paratiroid hormonu
RIA	:Radioimmunoassay test
TGF-beta	:Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNF- α	:Tümör nekroz faktörü alfa
VDR	:D vitamini reseptörü
VDRE	:D vitamini cevap elemanları

Şekiller Listesi

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. D vitaminin kimyasal yapısı	8
Şekil 2. 6 farklı konsantrasyon seviyesi ile hazırlanmış 25-OH vitamin D3 kalibrasyon eğrisi.	21
Şekil 3. 401.3 → 383.3 geçişi için örnek kromatogram.	21
Şekil 4. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin D vitamini seviyelerini göstermektedir. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.	23
Şekil 5. Farklı gradelerdeki meningiom ve glioma örneklerinin D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.	24
Şekil 6. Glioma alt tipleri ve gradelerinin D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.	25
Şekil 7. Kontrol erkek grubu ile istatistiki açıdan anlamlı farklılık gösteren grupların D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.	26
Şekil 8. Meningiom için rastgele oluşturulan cinsiyet uyumlu ikincil kontrol grubu ve meningiom örneklerinin D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.	28
Şekil 9. Glioma için rastgele oluşturulan cinsiyet uyumlu ikincil kontrol grubu ve glioma örneklerinin D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.	28

Tablolar Listesi

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Meningiom ve glioma örneklerinin n sayısı, ortalama ve ortanca yaşları	19
Tablo 2. Serum D vitamini düzeyleri	22
Tablo 3. Meningiom, glioma ve tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamin düzeyleri	27

Ekler Listesi

	<u>Sayfa No</u>
EK 1. Meningiom ve glioma hastalarının serumdaki D vitamini konsantrasyonları	47-51
EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları	52-57
EK 3. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları	58-66
EK 4. D'Agostino & Pearson omnibus normalite testi sonuçları	67
EK 5. Meningiom, glioma ve yeni kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları	68
EK 6. Meningiom için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları	69-71
EK 7. Glioma için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları	72-74

Özet

D vitamini kalsiyum metabolizmasında ve kemik gelişiminde görevli olan bir hormondur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamininin proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalma gibi farklı birçok hücre fonksiyonunda rol oynadığı bulunmuştur. Bunun sonucunda, birçok kanser tipinde anti-kanser ajanı olarak çalıştığı düşünülmektedir.

Bu nedenle sunulan çalışmada, santral sinir sisteminin en sık görülen tümörleri olan ve yaklaşık %70'lik bir bölümünü oluşturan meningiom ve glioma ile serumda sirküle eden 25(OH)D₃ miktarlarının ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada, 83 meningiom, 105 glioma ve 193 kontrol bireyinden alınan serum örneklerinde LC-MS/MS (sıvı kromatografisi sıralı kütle spektrometresi) yöntemiyle 25(OH)D₃ miktarları belirlenmiştir.

Meningiom, glioma ve kontrol grubu örneklerinin D vitamini konsantrasyonlarının ortalama-medyan değerleri sırasıyla 13-11 ng/ml, 15-12 ng/ml ve 18-15 ng/ml olarak bulunmuştur. Tümör tipi, derecesi ve cinsiyete göre oluşturulan 26 alt gruba tek yönlü, non-parametrik ANOVA testi olan Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, hem hasta hem de kontrol popülasyonunda orta düzeyde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Tüm çalışma kohortunda erkeklerde kadınlara göre çok daha yüksek oranda 25(OH)D₃ saptanmıştır. Bu durum, her iki hasta popülasyonu için cinsiyet faktörünü ortadan kaldırmak için farklı kontrol grupları kullanılması gerektiğini göstermiştir. Araştırmada meningiom, meningiom kontrol, glioma ve glioma kontrol serum örneklerinde 25(OH)D₃ konsantrasyonları sırasıyla 11, 15, 12 ve 17 ng/ml olarak bulunmuştur. Buna göre, meningiom grubu, kontrol grubuna göre %26, glioma ise %30 daha az bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Meningiom ve glioma grupları arasındaki farkın ise anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda D vitamininin etki ettiği yollarda rol alan birçok molekülün aynı zamanda menenjiom ve glioma oluşumuna da etki ettiği ve bu çalışmada tümör gruplarında kontrol gruplarına kıyasla daha düşük seviyelerde 25(OH)D₃ bulunduğu göz önüne alınırsa, daha büyük kohortlarla validasyonu sağlandığı takdirde, bu hasta gruplarında D vitamini yönünden koruyucu önlem alınması yoluna gidilebilir.

Anahtar Sözcükler: LC-MS/MS, kütle spektrometrisi, 25(OH)D₃, menenjiom, glioma

İnsan ve Keçi Kolostrum Whey Fraksiyonu Ortak Proteinlerinin MALDI-TOF/TOF Yöntemi İle Belirlenmesi

Summary

Vitamin D is a hormone playing important roles in calcium metabolism and bone development. Recent studies have indicated that vitamin D also is an important factor in several cell functions such as proliferation, differentiation, and survival. Nevertheless, it has been considered as a potential candidate as an anti-cancer agent having roles in various cancer types.

Therefore, in this study, the relationship was investigated between serum circulating 25(OH)D₃ levels and meningioma and glioma that represent almost 70% of all central nervous system tumors. Serum 25(OH)D₃ levels were detected in 83 meningioma, 105 glioma and 193 control serum samples via LC-MS/MS (liquid chromatography tandem mass spectrometry).

Mean/median levels of 25(OH)D₃ in meningioma, glioma and control samples were found as 13-11 ng/ml, 15-12 ng/ml and 18-15 ng/ml, respectively. 26 sub-groups were constructed based on tumor type, grade and sex. Kruskal-Wallis non-parametric ANOVA test was used in statistical analyses. According to the results, both patient and control cohorts have a moderate vitamin D deficiency. In both patient and control groups 25(OH)D₃ levels were much higher in men as compared to women. This has resulted in a need for using a unique control group for each patient cohort comprising the similar numbers of men and women. As a result, 25(OH)D₃ concentrations were determined for meningioma, meningioma control, glioma, and glioma control groups as 11, 15, 12, and 17 ng/ml, respectively. This means that meningioma group revealed 26% and glioma group 30% less serum 25(OH)D₃ than that of corresponding control groups. These differences were determined to be statistically significant ($p < 0.05$). The difference between meningioma and glioma however were found not to be statistically significant.

In conclusion, if the results of the previous studies are considered that there are a number of molecules having roles in pathways that are also affected by vitamin D metabolism and that this study revealed a lower 25(OH)D₃ levels in patient cohorts,

if these results can be validated by larger grouped studies, vitamin D may become a supplement in the treatment of these diseases.

Keywords: LC-MS/MS, mass spectrometry, 25(OH)D₃, meningioma, glioma

1. Giriş ve Amaç

D vitamini mineral metabolizmasında ve kemik gelişiminde görevli olan bir hormondur. İnce bağırsaklarda kalsiyum alınımda ayrıca fosfat ve magnezyum iyonlarının alınımını etkilemektedir. Genel olarak deride pro-vitaminD₃'den üretilir ve bunu da karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon reaksiyonları takip eder. Karaciğerde pre-hormon vitamin D₃ mitokondriyal ve mikrozomal 25-hidroksilaz (CYP27A1 geni tarafından kodlanır) tarafından hidroksillenerek dolaşımda en çok bulunan 25(OH)D₃ formuna çevrilir. Biyolojik olarak aktif hale getirilmesi böbreklerde gerçekleşir. 25(OH)D₃ renal mitokondriyal 1 α -hidroksilaz (CYP27B1 geni tarafından kodlanır) tarafından aktif formu 1,25(OH)₂D₃'e çevrilir (1).

Son zamanlarda D vitamininin mineral metabolizması ile ilişkisi bulunmayan birçok hücre fonksiyonunun da yer aldığı ortaya çıkmıştır. D vitamini hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında görev almakta ve bunun sonucunda birçok kanser tipinde anti-kanser ajanı olarak çalıştığı düşünülmektedir (2).

Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar da malign hücrelerde 1 α -hidroksilazın aktivitesinin arttığını bununda tümör oluşumunu kısıtlamaya katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca hayvan modellerinde ve insanlarda 1 α -hidroksilaz renal bölgeler haricinde de (epidermis gibi) bulunmuş ve 25(OH)D₃'ün 1,25(OH)₂D₃ çevrilmesinin muhtemel kanser oluşumunu önlediği düşünülmektedir (3).

25(OH)D₃ kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Gelişim sırasında ve yetişkin insan ve hayvan beyin hücrelerinde varlığı gösterilen 1 α -hidroksilaz ile 25(OH)D₃ aktif formuna (1,25(OH)₂D₃) çevrilebildiği düşünülmektedir. Bu da D vitamininin beyinde D vitamini aktif formunun kullanıldığını düşünülmeye yol açmaktadır (4).

Bu çalışmada, meningiom ve glioma olgularında tedavi öncesi serum D vitamini miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

1,25(OH)₂D₃ D vitamininin aktif formu olmasına rağmen D vitamini statüsünü belirlemek için ideal bir form değildir. Bunun birkaç sebebi bulunmaktadır.

Öncelikle, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dolaşımdaki yarı ömrü 4-6 saattir. Ayrıca dolaşımda bulunan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ miktarı $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den binlerce kat daha azdır. Bu yüzden çalışmamızda meningiom ve glioma ameliyatı olmuş hastaların ve kontrol bireylerin serumlarında $25(\text{OH})\text{D}_3$ miktarı belirlenmiştir.

D vitamini analizi için sıvı kromatografisini takip eden kütle spektrometresi altın standart olarak gösterilmektedir. Bu yüzden bu çalışmada LC-MS/MS yöntemi kullanılmıştır (5).

2. Genel Bilgiler

“D vitamini” terimi ilk olarak 1922’de McCollum ve çalışma arkadaşlarının yağda çözünen yeni bir madde tespit etmeleriyle ortaya çıkmıştır (6). Bu bulgu o zamanlarda epidemik seviyelere ulaşmış olan raşitizm (kemik hastalığı) hastalığına karşı korucu etki göstermiştir. D vitamini çoğunlukla derinin fotosentezi ile 7-dehidrokolestrolden üretilse de, küçük bir miktarı besinler tarafından sağlanmaktadır.

1,25(OH)₂D₃ ve D vitamini reseptörünün (VDR) temel görevi kemik ve kalsiyum metabolizmasını düzenlemektir. Fakat bunun haricinde VDR’nin neredeyse her dokudaki varlığı ve CYP27B1 geninin bir çok yerdeki ekspresyonu, hormonun aktif formunun sistematik – lokal üretimini göstermektedir (1, 7). D vitamininin vücudumuzdaki rolünü anlamak için yapılan çalışmalar da bu sebeple son yıllar içerisinde artış göstermektedir. D vitaminin optimal kemik ve global sağlık için gerekli olan miktarı ise hala açıklığa tam olarak kavuşturulamamıştır (8-10).

D vitamini eski tek hücreli organizma zamanlarında varlık gösteren ve 500 milyon yıldan daha önce evrim sürecindeki foto- veya zooplankton türlerinde DNA’yı UV ışığına karşı korumuş olan bir moleküldür (11).

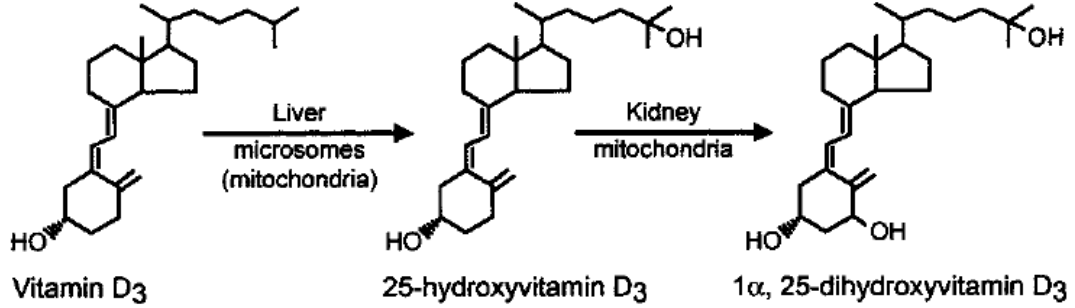
D vitamini azlığı sık görülen ve birçok hastalığa sebebiyet veren bir durumdur fakat D vitamini toksisitesi ende olarak görülür ve çoğunlukla sebebi yüksek dozda farmakolojik olarak alınan D vitaminidir (12).

Paratiroid bezi kalsiyum hemoestazında etkin rolü oynamaktadır. Serumda bulunan iyonize kalsiyuma bağlı olarak kalsiyum-algılama reseptörünün (calcium-sensing receptor) ürettiği sinyal ile kalsiyum sentezini ve salınımını paratiroid hormonu (PTH) regüle etmektedir (13).

2.1. D vitamini metabolizması

Bugün normal şartlar altında, ultraviyole (UV) ışığı, alınan besinler yerine D vitaminin ana kaynağı olarak kabul edilmektedir. Vitamin, genellikle besin ile alınması gerekli olan maddeler olarak tanımlandığından, D vitamini prohormon olarak isimlendirmektedir (2). Vücuttaki D vitamini seviyesinin günlük gereksinimi

genel olarak UV ışığı maruziyetine bağımlıdır fakat besinler ile alınan D vitamini de bu gereksinime küçük bir katkı sağlamaktadır.



Şekil 1. D vitaminin kimyasal yapısı(1)

Pre-vitamin D₃, deride bulunun 7-dehidrokolesterolden UV ışığı tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile üretilmektedir. Termodinamik açıdan stabil olmayan cis-izomer D₃ hızla daha stabil olan vitamin D₃ e çevrilir. D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile bağlanan D vitamini deriden dolaşım sistemine katılır. DBP'ye bağlı D vitamini karaciğere transfer edilerek, mitokondrial sitokrom P450 enzimi, 25-hidroksilaz (CYP27A1), ile dolaşımda büyük bir miktarda bulunan 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃) formuna çevrilir. Dolaşıma geçen 25(OH)D₃ böbreklerin proksimal tüplerinde bir diğer mitokondrial sitokrom P450 enzimi, 1 α -hidroksilaz (CYP27B1), ile D vitaminin aktif metabolitine (1,25(OH)₂D₃) çevrilmektedir (Şekil 1). Her ne kadar CYP27B1 varlığı birçok doku ve hücre tipinde tespit edilmiş olsa da dolaşımda bulunan 1,25(OH)₂D₃'ün ana üreticisi böbrektir (14). 1,25(OH)₂D₃'ün renal üretimi, kalsiyum ve fosfata olan fiziksel ihtiyaç ile düzenlenmektedir. Bu düzenlemede protein kinaz, östrojen, prolaktin, kalsitonin ve glukokortikoidler gibi birçok faktör ilişkilidir. Fakat en önemli iki fiziksel regülatör 1,25(OH)₂D₃'ün kendisi ve PTH'dır (15).

Transkripsiyonel seviyelerde 1,25(OH)₂D₃ negatif geri bildirim sonucu CYP27B1 aktifliğinin baskılanması ile regüle edilmektedir (16). Buna ek olarak 1,25(OH)₂D₃, 24-hidroksilaz(CYP24) gen ekspresyonunu uyararak renal CYP24 seviyesini arttırır. Böylece 1,25(OH)₂D₃'ü biyolojik açıdan inaktif olan kalsitroik asite 1,25(OH)₂D₃ katabolik yolağı ile çevirmektedir (17-19). Diğer bir yandan PTH,

CYP27B1 aktivitesini uyarır ve protein kinaz A (PKA) ve cAMP sinyal yollarına müdahale ederek CYP24'ün aktivitesini azaltır (20-22). Ayrıca PTH seviyesi 1,25(OH)₂D₃'ün PTH geni üzerindeki direkt aksiyonu ile negatif regülasyona uğramaktadır (23-25). Bu nedenle PTH ve 1,25(OH)₂D₃ birlikte kompleks bir düzenleme mekanizması oluşturarak kalsiyum ve fosfat seviyelerinin dar bir aralıkta korunmasını sağlamaktadır.

Genel olarak 1,25(OH)₂D₃ ana etkilerinin genomik yolların aracılığıyla olduğu kabul edilmiştir. Bu da hormonun spesifik yüksek afiniteli hücre içi, 48-50kDa olan VDR bağlanmasını gerektirmektedir (26). VDR, ortak bir işlevsel domain yapısı paylaştıkları steroid reseptör ailesine aittir (27, 28). VDR'ler spesifik DNA sekanslarını bağlanmaktadır. Bunlara D vitamini cevap elemanları (vitamin D response elements – VDREs) olarak adlandırılırlar ve birincil cevap genlerinin promoter bölgelerinde yer alırlar (29).

D vitamini düşüklüğünün; kardiyovasküler hastalıklara, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin, inflamatuvar veya immün bozukluklarına ayrıca birçok kanser oluşumunda önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir (30, 31).

2.2. D vitamini ile kanser arasındaki ilişki

Nükleer VDR'nin, vücutta neredeyse her hücrede bulunduğu düşünülmektedir. Böbrek, karaciğer, böbrek üstü bezi, tiroit ve mesanenin epitel dokusunda, sindirim sistemi, prostat ve göğüs hücrelerinde VDR varlığı gösterilmiştir. Ayrıca hipofiz, paratiroid, pankreatik, kemik, kas, deri hücreleri ve bazı aktive edilmiş immün sistem hücreleri yüksek afinite de 1,25(OH)₂D₃ reseptörleri eksprese etmektedir (26, 29, 32, 33). Bu dokulardan alınan birçok kanser hücresinde de VDR bulunmaktadır ve 1,25(OH)₂D₃'ün büyüme regülasyon etkilerine karşı cevap verme yeteneklerini kaybetmemişlerdir (34, 35).

Zaman içerisinde yapılan çalışmalar sonucunda yüksek 25(OH)D₃ seviyelerinin birçok kanser için düşük insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (36-40).

Yapılan çalışmalar, yetersiz güneş ışığı maruziyeti sonucu oluşan 25(OH)D₃'ün düşük serum konsantrasyonu ile kolorektal ve göğüs kanserine yakalanma riskini arttırdığını, ayrıca prostat kanserinde de mortalitenin arttığını göstermektedir (41, 42).

D vitamininin anti kanser etkisindeki mekanizmalarının hala çözülmeyi bekleyen noktaları bulunmaktadır. Birçok sinyal yolağının D vitamini tarafından düzenlendiği ifade edilmekte ve bunun sonucunda hücre büyümesindeki ve farklılaşmasındaki bozukluk ile karakterize edilen kanser ve sedef hastalığının tedavisi için D vitamini potansiyel ilaç bileşiği olarak düşünülmektedir (2).

2.2.1. Hücre siklusu düzenleyicileri

Yapılan in vitro çalışmalarda D vitamininin hücre siklusu düzenleyicilerini regüle ederek büyümeyi kısıtlayan etkiler oluşturabileceği, ayrıca birçok hücre tipi D vitamini ile tedavi edildiğinde, hücre sikluslarının G1-fazında durduğu, S-fazındaki hücre sayısında bir azalma olduğu ve G0-G1 fazında hücre sayısında artma olduğu görülmüştür (43-48).

Kanser hücrelerinde D vitamini ile G1- fazının bloke edilmesinde görevli moleküllerin ekspresyonlarının değiştiği ve bu değişikliğin G1 fazının bloke edilmesinde önemli olduğu belirtilmiştir. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri hücre döngüsünü durdurmayı veya apoptozu teşvik eden anti-kanser ajanları olarak düşünülmektedir. CKI ekspresyonundaki artış siklin bağımlı kinazların (Cdk) aktivitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Cdk'lar retinoblastoma proteinlerinin (pRb) fosforilasyonunda görev almaktadır. Normal şartlar altında pRb G1 fazının büyük bir bölümünde hipofosforillenmiş durumda bulunmakta fakat G1 fazının sonuna doğru hiper-fosforillenmektedir. Sonrasında E2F gibi transkripsiyon faktörlerinin salınmasına ve hücrenin S fazına geçmesine sebep olur (49).

1996 Liu ve ark. P21WAF1/CIP1'i kodlayan gen içerisinde VDRE olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada 1,25(OH)₂D₃'ün direkt olarak CKI'nın transkripsiyonal aktivitesini stimüle edebildiğini göstermişlerdir (50). Daha sonrasında yapılan çalışmalarda birçok kanser hücresi tipinde D vitamini tedavisi uygulandığında hem mRNA seviyesinde hem de protein seviyesinde p21WAF1/CIP1

regülasyonunda artış olduğunu gösterilmiştir (34). D vitamininin bileşimlerinin p21WAF1/CIP1 ekspresyonu üzerindeki etkisinin p53 tümör baskılayıcı statüsünden bağımsız olduğu görüldüğü için D vitamininin p21WAF1/CIP1 genini regüle ettiği varsayımını ortaya çıkartmaktadır (50-52).

Yumurtalık kanser hücrelerinde D vitamininin p27 degradasyonunda yer alan CDK₂'nin aktivitesini azaltarak bu hücrelerin G1 fazında durmasına sebep olmaktadır (53). Prostat kanseri hücrelerinde de CDK2'nin aktivitesi D vitamini tedavisi sonucunda azalarak p27 degradasyonunu engellendiği görülmüştür. Bunun sonucunda prostat kanseri hücrelerinin hücre siklusları G1-fazında durmaktadır (54). D vitamini tarafından indüklenmiş G1- fazı blokesinde p21WAF1/CIP1 ve p27kip1 gibi CKI'ler temel düzenleyicileri düşünülmektedir.

P27kip1 için hala bulunmuş bir VDRE yoktur fakat farklı kanser hücre tiplerinde D vitamini tedavisi sonucunda hem mRNA seviyesinde hem de protein seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (43, 48, 50, 55).

Prostat kanser hücreleri D vitamini eksikliğinde hücre siklusunun G1-fazında durmaktadır. D vitamini bu hücrelerde c-myc ekspresyonunu azaltmakta bu da E2F'in azalmasına sebep olmaktadır (56).

2.2.2. Apoptoz

Apoptoz sonucu gerçekleşen hücre ölümü, vücutta doğal hücre değişim regülasyonunun bir parçasıdır. Apoptoz hücre siklusu ile yakından ilişkili olduğundan bazı hücre siklusu regülatörleri tarafından kontrol edilmektedir (57, 58). Kanser çoğu zaman apoptoza geçişi başaramayan hücreler ile bağlantılıdır. Bunun sonucunda apoptoza geçiş yapmamış hücreler yaşamaya devam ederek malign büyümeler gerçekleştirirler (59). Farklı kanser hücrelerinde D vitamini apoptozu indüklemektedir. Bu durumda D vitamininin anti-kanser mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir.

Göğüs kanseri hücre kültüründe (MCF-7 ve T47D) D vitamini, Bcl-2 tarafından baskılanabilen kaspaz ve p53 bağımsız yolları ile apoptoza sebep olduğu, Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak bu yolları aktive ettiği ve D vitamini ile tedavi edilen bu

hücrelerden G-1 fazında duranlar apoptoza birkaç gün geç girmediği ifade edilmektedir (60). Ayrıca aynı hücre kültürlerinde yapılan farklı bir çalışmada, D vitamini sonucu oluşan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) bağımlı apoptozun kathepsin B ve TNF reseptörü 1 ekspresyonunun artması ve TNF sinyalinin artmasına bağlı olduğu iddia edilmektedir (61).

Yapılan bir başka çalışmada ise göğüs kanseri hücrelerinde D vitamini analoglarının (EB1089 ve CB1093) IGF-1 sinyal yolağını inhibe ederek bu hücrelerin apoptoza uğramalarına sebep olduğu belirtilmiştir (62).

2.2.3. Büyüme faktörleri

Büyüme faktörleri ve hormonlar normal hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını regüle eden önemli faktörlerdir. Çoğunlukla bu proteinlerin ekspresyonu ve aktivitesi kanser hücrelerinde malignan süreci teşvik edici şekilde bozulmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) vücutta en fazla bulunan büyüme faktörlerindedir. Genel mitojenlerin dışında IGF-I ve IGF-II normal ve kanserli hücreler için önemli bir hayatta kalma faktörüdür (63). Göğüs hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, D vitamini bileşimlerinin IGF-I'in mitogenik aktivitesini engelleyebildiği ve bu durumun proliferasyonu azalttığı, aynı zamanda apoptozu da arttırdığı belirtilmiştir (64, 65). Ayrıca malign olmayan göğüs hücrelerinde D vitamini periyodik insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 3 (IGFBP3) mRNA'sının üretimi başlatarak IGFBP3 geninin dinamiğini ve cevabını düzenlendiği bildirilmiştir (66).

D vitamini ve kanser ile ilişkili diğer büyüme faktörleri ise dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor-beta) (TGF-beta) ve epidermal büyüme faktörü (EGF)'dür. Birçok epitel hücresinde, lösemi ve göğüs kanser hücreleri dahil, TGF-beta negatif büyüme faktörü gibi davranır ve TGF-beta'nın up-regülasyonunun bu hücrelerdeki büyüme potansiyelini azaltacağı beklenilmektedir (67).

Latent olarak bulunan TGF-beta'lar aktivasyonlarının ardından hedef dokuda hormonların cevap mediatörleri olarak görev alırlar.

Daha önce bulunan verilere göre TGF-beta, D vitamini ile benzer hücre içi hedefleri etkilemektedir. Bunların arasında c-myc, pRb, p21, ve p27 bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak TGF-beta ve D vitamininin aynı sinyal yollarını paylaştıkları anlaşılmaktadır (68, 69). Fakat Işık ve ark. yaptıkları çalışmada 25(OH)D₃ ve TGF-beta1 arasında negatif ilişki olduğunu, yüksek TGF-beta1 seviyesinin 25(OH)D₃ seviyesinde düşüşe sebep olduğunu göstermişlerdir. Fibrosis ön tanısında düşük 25(OH)D₃ konsantrasyonuna sahip hastalarda yüksek TGF-beta1'in erken tanıda indikatör olarak kullanılabileceğini söylemektedirler (70). İnsan epitel kolorektal adenokarsinoma (Caco-2) hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃ tedavisi uygulandığında, IGF-II reseptörünün ekspresyonunun arttığı bunun sonucunda da latent durumdaki TGF-beta1 reseptörünün aktive olduğu gözlenmiştir. 1,25(OH)₂D₃ Caco-2 hücrelerini TGF-beta1'in büyüme kısıtlayıcı etkilerine karşı duyarlı hale getirerek, hücre büyümelerini inhibe ettiği söylenmektedir (71). 1,25(OH)₂D₃'ün ve analoglarının (MC903, EB1089 ve KH 1060) ile yapılan bir çalışmada BT-20 göğüs karsinoma hücrelerinde TGF-beta1 ve mRNA seviyesinde indükleyici etkilere sahip olduklarını bu sebeple D vitaminin potasyel antikanser ilacı olduğu düşünülmektedir (72).

Göğüs kanseri hücrelerinde EGF reseptörü (EGFR) geninin çalışmasının arttığı bilinmektedir (73). Bu hücrelerde yapılan çalışmalarda, D vitaminin bu hücreleri EGFR ile çalışan otokrin faktörlere karşı hassasiyetini arttırdığı ve böylece anti-proliferasyon etkisini uyguladığı gösterilmiştir (74, 75).

2.2.4. Telomeraz

Telomeraz enzimi, somatik hücrelerde az olarak bulunur. Bu yüzden normal bir hücrenin her bölünüşünde, telomer boyu yaklaşık 50 baz çifti kadar kısalır. Telomer kısalması, hücre bölünmesini zamanla durdurur ve hücre ölümüne gider. Fakat telomeraz enzimi gametlerde, kök hücrelerde ve tümör hücrelerinde aktif durumdadır. Somatik hücreler en fazla 50-70 defa bölünebilirken, çoğu tümör hücresi limitsiz bir şekilde bölünmeye devam etmektedir (76).

Yumurtalık kanseri hücre kültüründe yapılan çalışmada, 1,25(OH)₂D₃'ün insan telomeraz ters transkriptaz (human telomerase reverse transcriptase) (hTERT) mRNA seviyesini düşürerek hücreleri apoptoza sevk ettiği gösterilmiştir.

1,25(OH)₂D₃, telomeraz etkinliğini azaltarak yumurtalık kanseri hücrelerinde büyümei durdurarak hücre ölümüne sebep olmaktadır (77, 78).

2.3. D vitaminin beyinde varlığı

D vitamini metabolitlerinin beyin omurilik sıvısında varlığının kanıtlanması için hiçbir endokrin rahatsızlığı bulunmayan hastalarda yapılan lomber ponksiyon incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃ ve 24,25(OH)₂D₃ beyin omurilik sıvısında bulunduğu görülmektedir (79). Diğer nörosteroidler gibi D vitamininin metabolitleri de kan beyin bariyerini geçebilmektedir (80). Eyles ve ark. yaptığı çalışmalar sonucunda 1,25(OH)₂D₃'ün gelişen ve yetişken beyinde bulunduğunu göstermişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise 25(OH)D₃'ü 1,25(OH)₂D₃'e çeviren CYP27B1 enzimi ve VDR'nin yetişkin insan beyin nöronları ve glial hücrelerinde tespit edilmiş fakat bu çalışmada CYP27B1 enzimini içeren her bölgenin VDR için pozitif sonuç vermediğini görmüşlerdir, ayrıca, CYP27B1 enzimi hücre sitoplazmasında yer alırken VDR nükleusta bulunmuştur (4). Bu bilgiler, beynin aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₃'ü sentez edebildiğini göstermektedir. CYP24A1 ise 1,25(OH)₂D₃'ü 24,25(OH)₂D₃'e çevirerek inaktifleştirmektedir. Sıçan primer hücrelerinde, 1,25(OH)₂D₃ miktarının arttırılmasıyla CYP24A1 mRNA ekspresyonunun doz miktarına bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (81). Bu durum, beyin içersinde 1,25(OH)₂D₃ miktarının regüle edilebildiğini göstermektedir (4).

İnsan ve sıçan beyninin pontin- orta beyin bölgelerinde, serebellum, talamus, hipotalamus, bazal ganglion, hipokampus, koku sistemi, temporal, orbital ve singulat kortekslerinde VDR ekspresyonu görülmektedir. VDR, insan ve sıçan beyinde birçok nöron ve nöroglia hücrelerine bulunmaktadır, ayrıca bu iki türde de benzer ekspresyon paterni göstermektedir (4, 82).

VDR'nin insan ve sıçan gelişimi sırasında beyinde ekspres edildiği gösterilmiştir. Embriyonik sıçan beyinde VDR gebeliğin 12-21 günlerinde ekspres edilmiş ve gelişmekte olan sıçan beyninin proliferasyon bölgelerinde daha fazla ekspres edildiği ifade edilmiştir (83, 84). Ayrıca E11.5 (embriyonun 11.5 günü)

gelişimdeki fare beyinde de gözlemlenmiştir (85). Gelişimdeki sıçan beyinde VDR ekspresyonu öncelikli olarak farklılaşan alanlarda görülmekte olduğu söylenmektedir (84).

Beyinde D vitamini metabolitlerinin, aktive edici enzimlerin ve VDR'nin varlığı, diğer nörosteroidler gibi D vitamini sisteminin normal beyin fonksiyonunun korunmasında rol aldığı düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca gelişim sürecindeki beyinde VDR varlığının yüksek olması D vitamininin sinir sistemiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

D vitamininin nöro-koruyucu rolü kalsiyum iyonunu bağlayan proteinlerin sentezini içerdiği ve böylece beyin hücrelerinin fonksiyonunu korumada çok önemli olan hücrel kalsiyum homeostazını koruduğu düşünülmektedir (86, 87). Hayvan deneyinde D vitamini eksikliğinin beyin disfonksiyon riskini arttırabileceğini gösterilmiştir (88).

2.4.Beyin Tümörleri

2.4.1. Meningiom

Meningiomlar santral sinir sisteminin en sık görülen benign tümürüdür. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin verilerine göre merkezi sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık yüzde otuz gibi çok yüksek bir oranını oluşturur (89). Her yaşta görülebilir olmalarına rağmen sıklıkla orta yaş grubunda görülür. Kadınların erkeklere oranla yaklaşık iki kat fazla meningiom geliştirme riski vardır ve bu oran yaşla beraber azalır (90). Tümör davranışı bakımından meningiomların büyük bir kısmı Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında "grade-1" olarak sınıflanmış, "iyi huylu" tümörlerdir. Hücrel kökenleri konusunda kesin bir kanıt olmasa da hücrel benzerlik nedeniyle (beyni ve omuriliği sarıp koruyan üç tabakadan ikincisi olan) araknoidden kaynaklandıkları düşünülmektedir. Meningiomların büyük bir kısmı iyi huylu bir davranış gösterir yani çevre beyin dokusunu invaze etmez, vücudun farklı yerlerine metastaz yapmaz ve kötü huylu kanserlere göre çok daha düşük bir hızla ürerler. Buna rağmen meningiomlar kafatası içinde kitle etkisi oluşturarak, çevrelerindeki beyin dokusunu baskı altında bırakarak ya da tahriş ederek bölgesel (fokal) nörolojik bulgulara, epileptik ataklara ya da kafa içi basınç

artışı sendromuna yol açabilirler. Bu nedenle bulgu veren ya da bulgu verme potansiyeli olan meningiomlar tedavi edilirler (91).

Çoğunun beyin zarının dış tabakası olan duraya yapışık olmasına rağmen, beyin iki yarısı arasındaki yarıktaki bulunan membran üzerinde, sfenoid kanatta, beyni burna bağlayan sinirler boyunca, omurilikte göğüs seviyesinde de görülür. Beyin ve omurilik, meninksler (membran) adı verilen bağ dokusu tabakalarıyla örtülmüştür. Memelilerde meninksler, büyük oranda fibroblast, bağ doku ve sıvı içeren üç tabakadan oluşmaktadır. Bunlardan beyine en yakın olanı pia mater, ince ve vasküler yapıya sahiptir. Orta tabakada bulunan araknoid membranı örümcek ağı şeklinde ve vasküler olmayan yapıya sahiptir. En dışta ise dura mater adı verilen, kalın ve kolagen yapıda tabaka bulunur. Burada “mater”, İngilizce’de “mother” yani “ana” sözcüğünden gelir ve vücuttaki bütün membranların kökeni olduğunu vurgulamak için kullanılmıştır (92).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2000 ve 2007 sınıflamalarında meningiomları üç ana derecede gruplandırmıştır. Bunlar, anaplazi derecelerine, mitoz sayılarına ve nekroz içerip içermediklerine göre, (WHO 1. Derece) selim (benign), (WHO 2. Derece) atipik (atypical), (WHO 3. Derece) anaplastik (malignant) olarak sınıflandırılmaktadır (90). Birinci derece tümörler selim tabiatlı olmalarına rağmen, büyüyüp beyine veya omuriliğe baskı yaparlarsa ciddi semptomlar gösterebilirler. Bu gibi durumlarda hem hayatı tehdit edebilir hem de tedavileri oldukça zordur. Buldukları yere bağlı olarak nasıl tedavi edilecekleri ve tedavi sonrası tekrarlama riskleri de farklılık göstermektedir. Derece II meningiomların Derece I meningiomlara göre tekrarlama riski ve ölüm oranları daha fazladır. Derece III meningiomlar, diğerlerine göre daha az sayıda görülmelerine rağmen öldürücüdürler ve tekrarlama ihtimalleri oldukça yüksektir (93).

Meningiomlar iç ve dış faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır. En önemli dış faktörler arasında radyasyona maruziyet, viral enfeksiyon ve kafa travmaları bulunmaktadır. Meningiom neden olan iç faktörlerin ise; hormonlar ve genetik yatkınlıklardır (94).

2.4.2. Glioma

Gliomalar, merkezi sinir sistemi neoplazmalarının %40'ını oluşturmaktadırlar. Genellikle nöroepitel dokudan orijinlenseler de morfolojileri, lokasyonları, genetik değişimleri ve tedaviye cevapları farklılık göstermektedir (95, 96). Dünya sağlık örgütü bu tümörleri histolojilerine (astroitik, oligodendroglial, oligoastroitik) ve habislik durumuna (I, II, III, and IV) göre alt gruplara ayırmaktadır (97). En kötü huylu olan alt tipi (WHO grade IV) glioblastoma multiformedir (GBM). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 10000'in üzerinde ölüme sebep olmaktadır (95). Bu tümörlerin tespiti ve uygulanacak tedavinin kararlaştırılması dokunun histopatolojisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (98, 99). Gliomalar diğer neoplasmlar arasında en çok damarlanma gösterendir. Gliomaların büyümeleri tümörün kan temine bağımlıdır. Eęer kan temini durdurulursa tümörün destrüksiyonuna sebep olur (100).

3. Gereç ve Yöntem

3.1.Araştırmanın dizaynı

Bu araştırmada Acıbadem Kozyatağı Hastanesinde meningiom veya glioma ameliyatı olacak 200 hastadan ameliyat öncesi 10 ml kan örneğini alınmıştır. Ameliyat sonrası bu tümörler Acıbadem Üniversitesi Patoloji Anabilim dalı tarafından histopatolojik tanı amacıyla kullanılacaktır. Meningiom ya da glioma tanısı kesin olarak konan hastalardan alınmış olan kan örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Karşılaştırma yapılabilmesi ve sınır değerlerinin belirlenebilmesi için 200 sağlıklı bireyden de kan örneği alınmıştır.

3.2.Örneklerin toplanması

Meningiom ve glioma hastalarına ait kan örnekleri için 2011-2013 arasında toplanan örnekler kullanılmıştır. Serum tüplerine alınan tüm kan örnekleri 2 saat içerisinde 1200 g hızında 10 dakika santrifüjlenip serum kısmı ayrıştırılarak ependorf tüplerine aktarılmıştır ve bu örnekler analiz zamanına kadar -80°C de saklanmıştır.

Araştırmada 83 meningiom, 105 glioma ve 193 kontrol bireyine ait D vitamini konsantrasyonu belirlendi. Meningiom hastalarında 27 erkek 56 kadın, gliom hastalarında 69 erkek 36 kadın ve kontrol bireylerinde 98 erkek 95 kadın bulunmaktadır (Tablo 1). Meningiom hastalarının ortanca yaşı 49, erkeklerinki 54 kadınlarinki ise 46'dır. Glioma hastalarının ortanca yaşı 43 erkeklerinki 44, kadınlarinki ise 42'dir. Kontrol grubu oluşturulurken yaş uyumluluğu sağlanmıştır. Daha sonra 188 kontrol bireyi ile tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol grubu oluşturulmuştur. Erkek kadın sayıları meningiom ve glioma hastalarının erkek kadın sayılarına eşitlenmiştir.

Tablo 1. Meningiom ve glioma örneklerinin n sayısı, ortalama ve ortanca yaşları.

	Toplam			Erkek			Kadın		
	n	Ortalama Yaş	Ortanca Yaş	n	Ortalama Yaş	Ortanca Yaş	n	Ortalama Yaş	Ortanca Yaş
Meningiom	83	49.7	49	27	51.85	54	56	48.63	46
<i>Grade 1</i>	73	50.1	49	19	56.05	56	54	48.04	44
<i>Grade 2</i>	9	44.6	52	8	41.88	44	1	66.00	66
<i>Grade 3</i>	1	63.0	63	0			1	63.00	63
Glioma	105	44.7	43	69	45.13	44	36	43.78	42
Oligodendroglioma	19	36.4	36	13	36.23	36	6	36.83	37
<i>Grade 2</i>	13	36.0	33	11	35.91	32	2	36.50	37
<i>Grade 3</i>	6	37.3	38	2	38.00	38	4	37.00	37
Astrositom	20	35.9	33	15	34.60	33	5	39.60	38
<i>Grade 1</i>	3	23.0	22	3	23.00	22	0		
<i>Grade 2</i>	12	36.3	33	8	35.63	33	4	37.75	36
<i>Grade 3</i>	5	42.4	44	4	41.25	39	1	47.00	47
Oligoastrositom	14	35.7	34	8	37.88	37	6	32.83	30
<i>Grade 2</i>	9	33.4	32	5	32.80	37	4	34.25	29
<i>Grade 3</i>	5	39.8	35	3	46.33	39	2	30.00	30
Glioblastoma (grade 4)	52	53.5	56	33	55.18	56	19	50.53	55

3.3.D vitamini analiz yöntemi

3.3.1. Proteinlerin çöktürülerek Örneklerin LC-MS/MS için hazırlanması

Analiz gününde -80 °C'den çıkartılan örnekler oda sıcaklığında çözülmeye bırakıldı. Ependorf tüplerdeki serumlar sekonder tüpe aktırılarak otomatik numune hazırlayıcıya (Biomex NXP) verilmiştir. Otomatik numune hazırlayıcısı kullanılarak sekonder tüpteki serum örneklerinden 100 mikrolitre alınıp 1 ml'lik polipropilen deep well titer plate'in kuyucuklarına aktarılmıştır. Serum konmuş olan kuyucuklara 50 mikrolitre su, ardından da 500 mikrolitre çöktürme reaktifi eklenmiştir. Plakanın üzeri kapatılarak 3 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüjlenerek tekrar otomatik numune hazırlayıcısına verilen plateden 200 mikrolitre supernatant alınarak 96 kuyucuklu plakaya aktarılmıştır. Plakanın üzeri alüminyum folyo ile hava almayacak şekilde iyice kapatılmıştır.

3.3.1. LC-MS/MS Yöntemi

D vitamini ölçümü için RIA (Radioimmunoassay test) ve sıvı kromatografisi yöntemi en iyi yöntem olarak belirtilmekte ve sıvı kromatografisini takip eden kütle spektrometresi altın standart olarak gösterilmektedir. Bu yüzden bu çalışmada LC-MS/MS yöntemi kullanılmıştır (5).

LC-MS/MS, sıvı kromatografisi ile kütle spektrometresini birleştiren bir teknolojidir. Sıvı kromatografisinde emici madde ile doldurulmuş kolon içerisine yüksek basınç ile gönderilen karışım ayrılarak kütle spektrometresine gönderilir. Burada da kütle/yük (m/z) oranına bağlı olarak manyetik ve elektriksel alan ile iyon bileşikleri ayrıştırılır ve saptanır.

- LC: genel ayırım ve örneklerin iletimi
- İyonizasyon kaynağı: LC kolonundan gelen örneğin bileşimlerinin iyonizasyonu
- İlk kütle filtresi: spesifik kütle/yük (m/z) oranına göre ana iyon belirlenir
- Çarpışma hücresi: ana iyonun çarpışma gazı ile fragmanlarına ayrıştırır.
- İkinci kütle filtresi: spesifik kütle/yük (m/z) oranına göre fragman iyonlar belirlenir.
- Dedektör: sinyaller saptanır.

Cihaza farklı konsantrasyonlarda çift olarak (0-140 ng/ml) 6 adet 25(OH)D3 standart çözeltileri hazırlanarak kalibrasyon grafiği elde edilmiştir (Şekil 1). Hazırlanan örnekler kapatılarak LC-MS/MS (Agilent 6460) cihazına verilmiştir.

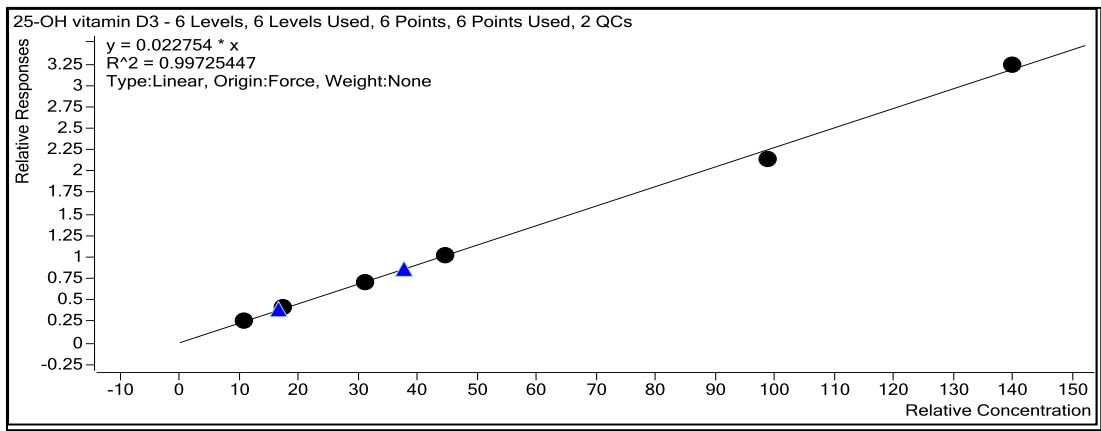
3.4. İstatiksel analiz

Yapılan çalışma sonucunda elde edilen D vitamini konsantrasyonları histopatolojik tanıya uygun oluşturulan gruplara göre ayrılmıştır. Meningiom, glioma ve kontrol grupları ana grup olarak ele alınmış, grade ve alt tiplerine göre tümörler alt gruplarına ayrılmıştır. D vitamini konsantrasyonları ayrılan grupların istatistiki analizi GraphPad Prism 5 programında yapılmıştır. Oluşturulan gruplara tek yönlü, parametrik olmayan ANOVA (Kruskal Wallis) testi ve Dunn's Çoklu Karşılaştırma testleri uygulanmıştır. D'Agostino&Pearsonomnibus normalite testleri kullanılarak incelenmiştir (EK-4).

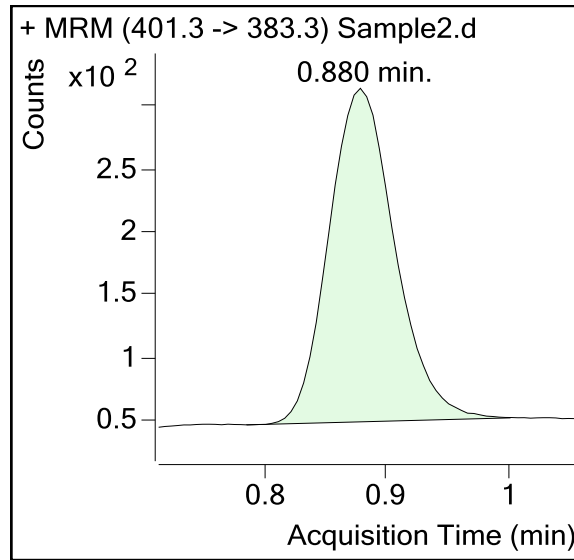
4. Bulgular

4.1. LC-MS/MS yöntemiyle 25(OH)D₃ ölçümleri

6 farklı konsantrasyonda 25(OH)D₃ kullanılarak kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Elde edilen standart eğride korelasyon katsayısı (R^2) 0.9972 olarak hesaplanmıştır. Oluşturulan eğri orijinden geçmeye zorlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi oluşturulurken aynı zamanda iki tane farklı konsantrasyon seviyesinde kalite kontrol örnekleri ölçülmüştür (Şekil 2).



Şekil 2. 6 farklı konsantrasyon seviyesi ile hazırlanmış 25-OH vitamin D₃ kalibrasyon eğrisi.



Şekil 3. 401.3 → 383.3 geçişi için örnek kromatogram.

Kütle spektrumunda MRM 401,3 → 383,3 geçişi kullanılmıştır. 25(OH)D₃ genelde 0.8 – 1. dakikada tepe noktası vermektedir (Şekil 3). Meningiom, glioma ve kontrol örnekleri için elde edilen D vitamini konsantrasyonları Ek-1 ve Ek-2’de verilmiştir.

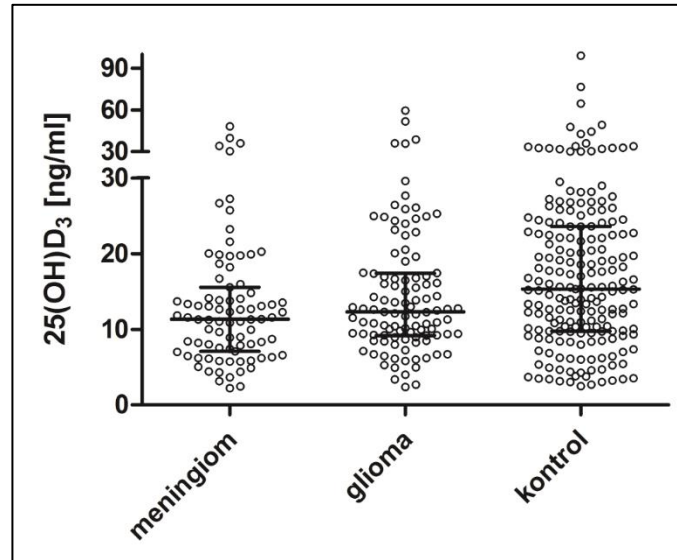
4.2.Serum D vitamini düzeyleri

Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonlarının ortalama-medyan değerleri sırasıyla 13.1-11.3 ng/ml, 14.7-12.3 ng/ml ve 17.6-15.3 ng/ml’dir (Tablo 2). Tümör tipi, derecesi ve cinsiyete göre oluşturulan 26 alt gruba tek yönlü, non-parametrik ANOVA testi olan Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır ve sonuçları EK-3’de verilmiştir.

Tablo 2. Serum D vitamini düzeyleri

	Sayı	Min. ng/ml	25% ng/ml	Medyan ng/ml	75% ng/ml	Max. ng/ml	Ort. ng/ml	Std. Sap. ng/ml	Std. Hata ng/ml	Alt 95% DA ng/ml	Üst 95% DA ng/ml
meningiom	83	2.2	7.1	11.3	15.5	48.2	13.1	8.5	0.9	11.2	15.0
meningiom erkek	27	5.7	7.9	12.7	18.2	39.7	14.2	8.1	1.6	11.0	17.4
meningiom kadın	56	2.2	6.2	11.3	14.6	48.2	12.6	8.7	1.2	10.2	14.9
meningiom gr1	73	2.5	7.2	11.6	15.2	48.2	13.0	8.1	1.0	11.1	14.9
meningiom gr2	9	5.8	7.3	11.0	23.0	39.7	15.2	11.3	3.8	6.5	23.9
meningiom gr3	1	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
glioma	105	2.4	9.2	12.3	17.4	59.6	14.7	9.3	0.9	12.9	16.5
glioma erkek	69	2.4	10.0	13.0	22.6	59.6	16.5	10.1	1.2	14.0	18.9
glioma kadın	36	2.7	6.8	9.7	15.4	35.8	11.4	6.5	1.1	9.2	13.7
glioma gr1	3	11.7	11.7	12.6	17.4	17.4	13.9	3.1	1.8	6.3	21.6
glioma gr2	34	5.0	9.3	11.1	14.0	35.9	13.3	6.5	1.1	11.0	15.6
glioma gr3	16	4.0	9.3	10.5	15.7	24.9	12.2	5.3	1.3	9.4	15.0
glioma gr4 (glioblastoma)	52	2.4	7.5	14.2	23.0	59.6	16.5	11.6	1.6	13.3	19.8
oligodendroglioma	19	4.0	9.3	10.5	13.6	26.1	12.3	5.9	1.4	9.4	15.1
astrozitom	20	6.0	9.4	11.5	17.1	35.9	13.8	6.9	1.6	10.6	17.1
oligoastrozitom	14	7.1	9.2	12.4	14.3	24.9	12.8	4.7	1.3	10.1	15.5
oligodendroglioma gr2	13	5.0	9.7	12.5	18.6	26.1	13.9	6.4	1.8	10.0	17.7
oligodendroglioma gr3	6	4.0	7.0	9.8	10.6	10.8	8.8	2.6	1.1	6.1	11.5
astrozitom gr1	3	11.7	11.7	12.6	17.4	17.4	13.9	3.1	1.8	6.3	21.6
astrozitom gr2	12	6.0	8.6	10.4	15.2	35.9	13.6	8.6	2.5	8.1	19.0
astrozitom gr3	5	9.4	9.4	15.5	18.5	19.6	14.3	4.7	2.1	8.5	20.1
oligoastrozitom gr2	9	8.2	9.1	12.0	13.8	19.0	12.1	3.3	1.1	9.5	14.6
oligoastrozitom gr3	5	7.1	8.4	13.0	20.3	24.9	14.1	6.9	3.1	5.5	22.6
kontrol	193	2.5	9.7	15.3	23.6	99.0	17.6	12.3	0.9	15.9	19.3
kontrol erkek	98	8.4	13.1	17.9	24.1	47.7	19.2	7.7	0.8	17.7	20.8
kontrol kadın	95	2.5	6.0	11.0	22.1	99.0	16.0	15.5	1.6	12.8	19.1

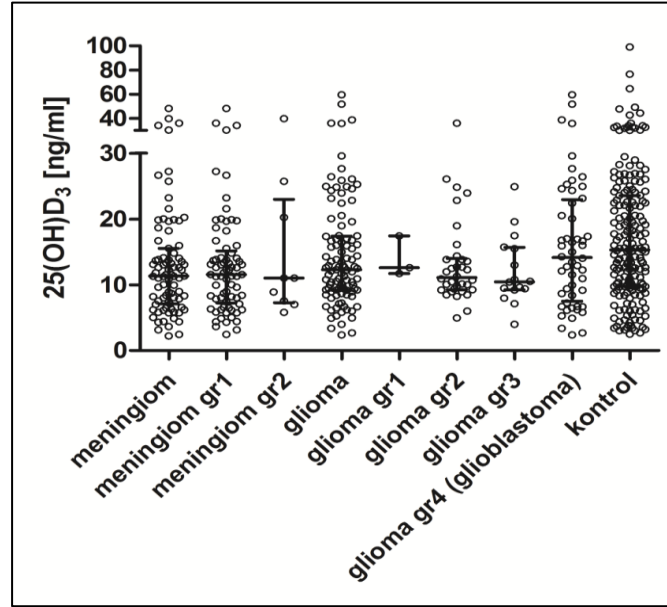
Alt grupların kendi aralarında karşılaştırılması için Dunn's çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır (EK-3). Bu teste göre $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün alt gruplar karşılaştırıldığında kontrol erkeklerin meningiom ve glioma örneklerinden anlamlı bir fark gösterdiği belirlenmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı farklılık hasta grubuna kıyasla kontrol grubunun tamamında ya da kontrol kadınlarında görülmemiştir. Meningiom ve glioma örneklerinin D vitamini konsantrasyonları kontrol grubu örneklerinden daha düşük çıkmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Ayrıca, meningiom örneklerinin D vitamini konsantrasyonu glioma örneklerine göre daha düşük çıkmıştır ($P > 0.05$) (Şekil 4). Meningiom ve glioma tümörlü hastaları ait D vitamini konsantrasyonlarının D'Agostino & Pearson omnibus normalite testine göre sonuçları EK-4'de verilmiştir. Buna göre alt grupların hemen hiçbiri normalite testini geçmemiştir. Bu nedenle karşılaştırmalar ortanca (medyan) değerleri kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 4. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin D vitamini seviyelerini göstermektedir. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.

Yapılan analize göre D vitamini konsantrasyonu glioma ve meningiom örneklerinde gradeler arttıkça azalma trendi gösterse de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Meningiom grade 1, grade 2 ve grade 3 için D vitamini konsantrasyon medyan değerleri sırasıyla 11.6 ng/ml, 11.0 ng/ml ve 2.2 ng/ml'dir. Glioma grade 1, grade 2, grade 3 ve grade 4 için D vitamini konsantrasyon medyan değerleri sırasıyla

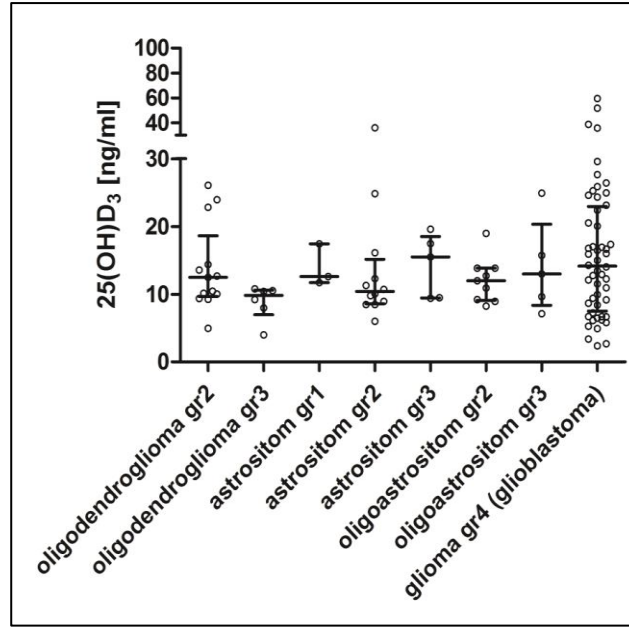
12.6 ng/ml, 11.1 ng/ml, 10.5 ng/ml ve 14.2 ng/ml'dir. Bu sonuca istisna olarak glioma grade 4'de D vitamini seviyesinin diğer glioma gradelerine göre en yüksek gözleendiği de belirtilmelidir fakat bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Şekil 5).



Şekil 5. D vitamini seviyelerinin meningioma ve glioma gradelerindeki seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.

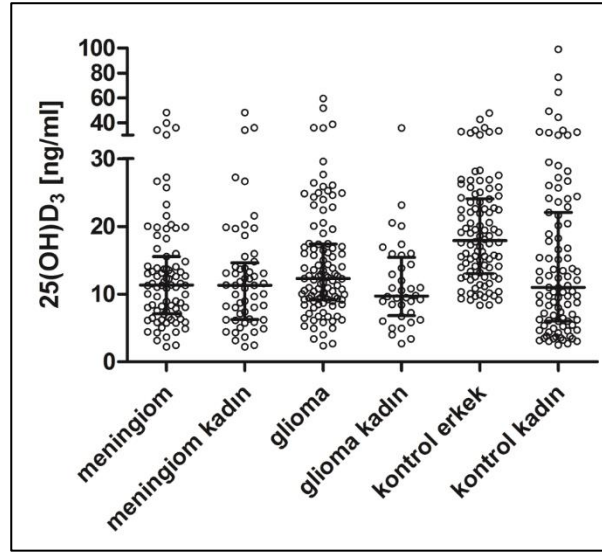
Gliomaların alt tiplerinden olan oligodendroglioma örneklerinin grade 2 ve grade 3 için D vitamini konsantrasyon medyanları sırasıyla 12.5 ng/ml ve 9.8 ng/ml'dir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte oligodendroglioma örneklerinde grade arttıkça D vitamini konsantrasyonunun azaldığını göstermektedir.

Fakat yine glioma alt tiplerinden olan astrositom ve oligoastrositom örneklerinde grade ve D vitamini konsantrasyonu arasında böyle bir ilişki gözlenmemiştir. Astrositom grade 1, grade 2 ve grade 3 D vitamini konsantrasyon medyanları sırasıyla 12.6 ng/ml, 10.4 ng/ml ve 15.5 ng/ml'dir ve oligoastrositom grade 2 ve grade 3 D vitamini konsantrasyon medyanları sırasıyla 12.0 ng/ml ve 13.0 ng/ml'dir (Şekil 6). Bu grupların örneklem kümeleri çok küçük olduğundan anlamlı bir sonuç elde bilmek amacı ile örneklem kümelerinin daha da genişletilerek tekrar çalışılması gerekmektedir.



Şekil 6. Glioma alt tipleri ve gradelerinin D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.

Dunn's çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre kontrol erkekleri ile istatistiksel açıdan anlam gösteren gruplar incelendiğinde, meningiom (medyan: 11.3 ng/ml) ve glioma (medyan: 12.3 ng/ml) örneklerinde D vitamini konsantrasyon seviyesi kontrol erkek (medyan: 17.9 ng/ml) örneklerine göre daha düşük olup istatistiksel açıdan farklı bulunmuştur. Meningiom tümörüne sahip kadınlar (medyan: 11.3 ng/ml) ve glioma tümörüne sahip kadınlar (medyan: 9.7 ng/ml) da kontrol erkeklerinden daha düşük çıkmıştır fakat meningiom tümörüne sahip erkekler (medyan: 12.7 ng/ml) ve glioma tümörüne sahip erkeklerin (medyan: 13.0 ng/ml) D vitamini konsantrasyon seviyeleri kontrol erkekleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Şekil 7).



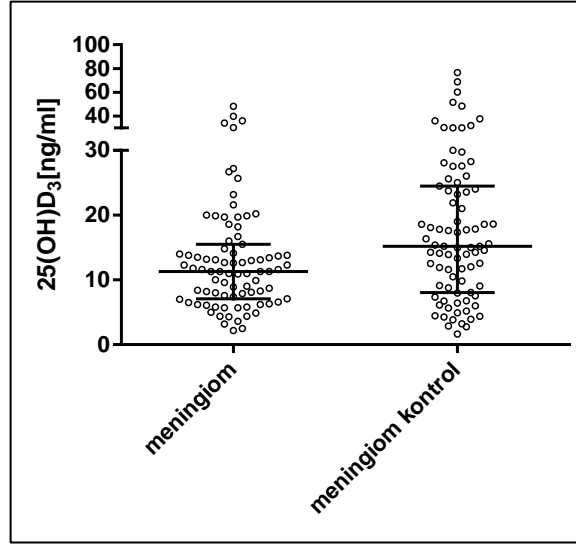
Şekil 7. Kontrol erkek grubu ile istatistiki açıdan anlamlı farklılık gösteren grupların D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 persentil arasını göstermektedir.

Veri analizi için glioma (n=105) ve meningiom (n=83) tümör grupları birlikte değerlendirilmiştir. Kontrol grubu (n=193), erkek/kadın sayısı ve yaş ortancaları/ortalamları eşleşecek şekilde kontrol havuzundan rastgele seçilmiştir. Veri analizleri sonuçlarında erkek ve kadın kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda tümör gruplarında da cinsiyete bağlı olarak anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bu limitasyonun ortadan kaldırılması amacıyla yeni bir yaklaşım denenmiştir. Bu amaçla kontrol havuzundan her bir tümör grubundaki erkek ve kadın sayısına göre yaş ortancaları/ortalamları gözetilerek ikincil kontrol grupları seçilmiştir (Tablo 3).

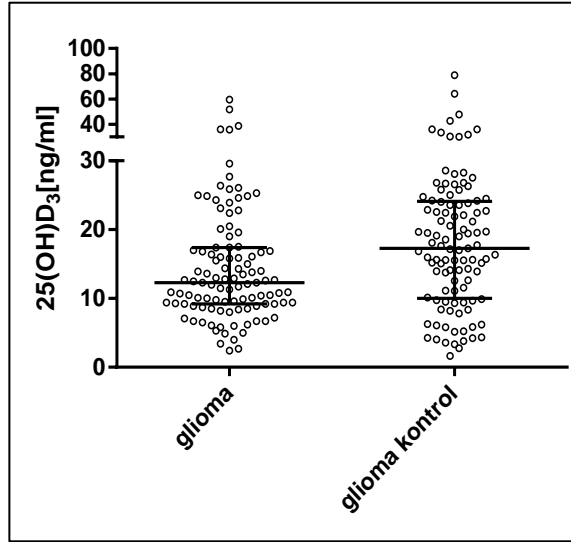
Tablo 3. Meningiom, glioma ve tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini düzeyleri

	Meningiom	Meningiom Kontrol	Glioma	Glioma Kontrol
n	83	83	105	105
Minimum ng/ml	2.2	1.6	2.4	1.6
25% ng/ml	7.1	8.0	9.2	10
Medyan ng/ml	11	15	12	17
75% ng/ml	16	25	17	24
Maksimum ng/ml	48	77	60	79
Ortalama ng/ml	13	18	15	19
Std Sapma ng/ml	8.5	14	9.3	12
Std. Hata ng/ml	0.94	1.6	0.91	1.1
Alt %95 DA ng/ml	11	15	13	16
Üst %95 DA ng/ml	15	22	17	21

Oluşturulan yeni gruplara Mann-Whitney testi uygulandığında, meningiom ve meningiom kontrolleri / glioma ve glioma kontrolleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.0068$, $p=0.0026$) (Ek-6, Ek-7). Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları göre meningiom ve glioma örnekleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (EK-5). Aynı zamanda meningiom kontrol ve glioma kontrol arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Meningiom örneklerinin D vitamini konsantrasyon medyanı 11 ng/ml, meningiom kontrol örneklerinin ki ise 15 ng/ml'dir (Şekil 8). Glioma örneklerinin D vitamini konsantrasyon medyanı 12 ng/ml, glioma kontrol örneklerinin ki ise 17 ng/ml'dir (Şekil 9).



Şekil 8. Meningioma için rastgele oluşturulan cinsiyet uyumlu ikincil kontrol grubu ve meningiomanın D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 percentil arasını göstermektedir.



Şekil 9. Glioma için rastgele oluşturulan cinsiyet uyumlu ikincil kontrol grubu ve gliomanın D vitamini seviyeleri. Orta çizgi medyan düzeyi, aralık ise %25 ve %75 percentil arasını göstermektedir.

5. Tartışma ve Sonuç

5.1.Serumda D vitamini analizi sonuçları

Hasta gruplarına uygun kontrol grubu seçilirken ortalama yaş ve kadın/erkek sayıları eşleştirmesi yapılmış ve yapılan veri analizi sonrasında hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak yapılan analizlerde erkeklerin kadınlara kıyasla çok daha fazla 25(OH)D₃ seviyesine sahip olduğu belirlenmiştir. Meningiom hastalarının %67'sini, glioma hastalarının ise %30'unu kadınlar oluşturduğu için bu 2 hasta grubunun tek bir kontrol grubuyla karşılaştırılmaması gerektiği ortaya çıkmıştır. Cinsiyet faktörünü elimine etmek için, her bir hasta grubundaki kadın/erkek sayılarına eş seviyede ve yaşları da eşleşecek şekilde 2 farklı kontrol grubu oluşturulup yeniden istatistiksel analiz yapılmıştır. Sonuç olarak, meningiom, meningiom kontrol, glioma ve glioma kontrol serum örneklerinde 25(OH)D₃ konsantrasyonları sırasıyla 11, 15, 12 ve 17 ng/ml olarak bulunmuştur. Buna göre, meningiom grubu, kontrol grubuna göre %26, glioma ise %30 daha az bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Meningiom ve glioma grupları arasındaki farkın ise anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Serumda bulunan D vitamini seviyeleri 25-80 ng/mL arasında en uygun seviyededir, 10-24 ng/mL arasında orta düzeyde vitamin eksikliği, < 10 ng/mL ciddi seviyede vitamin eksikliği, > 80 ng/mL seviyelerde vitamin toksisitesi ve >150 ng/mL seviyelerde ciddi vitamin toksisitesidir (101).

Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyon ortalaması-medyan 18.51-16.37 ng/ml'dir. D vitamini konsantrasyonu için belirlenen normal aralığın altında kalan kontrol örnekleri çalışma popülasyonunda D vitamini seviyesinin düşük olduğunu göstermektedir. Meningiom hastalarından %41'i ciddi seviyede vitamin eksikliğine, %49'u orta seviyede vitamin eksikliğine, glioma hastalarından ise %34'ü ciddi seviyede vitamin eksikliğine, %54'ü orta seviyede vitamin eksikliğine sahiptir. Meningiom ve glioma kontrollerinin ise %27'si ciddi seviyede vitamin eksikliğine, %51'i ise orta seviyede vitamin eksikliğine sahiptir.

5.2.Diğer kanser tiplerindeki D vitamini seviyeleri

Li ve ark. D vitamininin prostat kanserine karşı önleyici bir etkisi bulunduğu düşünülmektedir. Yaptıkları çalışmada normal seviyenin altında serum D vitaminine sahip hastaların prostat kanserine olan yatkınlıklarının daha fazla olduğu görülmüştür. Serum örnekleri ile yapılan çalışmada, 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri düşük çıkan erkeklerin özellikle 65 yaş üzeri olanların agresif prostat kanserine yakalanma riskleri daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca, düşük 25(OH)D₃ miktarına sahip hastalarda bunun yanında VDR Fokl polimorfizimine sahip iseler bu yatkılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (102).

Bertone-Johnson ve ark. yaptıkları çalışmada 701 hasta ve 724 kontrol serumu ile çalışmışlardır. 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃'in yüksek plazma seviyelerinin, özellikle 60 yaş üzeri kadınlarda göğüs kanseri riskini azalttığını bulmuşlardır. Düşük 25(OH)D₃ plazma seviyesine sahip kadınların %43, düşük 1,25(OH)₂D₃ plazma seviyesine sahip kadınların ise %28 daha düşük göğüs kanserine yakalanma riskine sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Genç yaştaki kadınlarda ise 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ serum seviyeleri ile göğüs kanserine yakalanma riski arasında bir bağlantı bulunamamışlardır (36). Düşük plazma 25(OH)D₃ seviyesinin göğüs kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 25(OH)D₃ plazma seviyesi ve VDR gen polimorfizmi incelenmiştir. 25(OH)D₃ plazma seviyesinin düşüklüğünde hem tek başına hem de VDR Bsm1 genotipi kombinasyonunda göğüs kanseri riskini arttırdığı bulunmuşlardır (39).

175 ülkeden toplanan örnekler analiz edildiğinde yumurtalık kanseri riskinin, enlem derecesi arttıkça arttığı bulunmuştur. UVB'ye maruziyet ile ilişkilendirilen bu durum D vitamini seviyesinin de yumurtalık kanseri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür (37). Daha sonra Tworoger ve ark. yaptıkları çalışmada 25(OH)D₃ plazma seviyeleri ile yumurtalık kanser riski arasında bir bağlantı bulunmamışlardır (40).

D vitamininin kolorektal kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Fakat düşük seviyedeki D vitamininin kolorektal kanserinin insidansını arttırdığı görülmektedir. Serumdaki 25(OH)D₃ seviyesi 16ng/mL'nin altında olan hastaların bu kansere yakalanma risklerinin %45 daha fazla olduğu

düşünülmektedir (103). Fakat Garland ve ark. yaptığı bir çalışmada D vitamini takviyesi 25(OH)D₃ seviyesi 22ng/mL'in üzerine yükseldiği zaman kolorektal kanserine karşı koruyucu önlem almaya başlamaktadır (104).

Yaptığımız bu çalışmada meningiom ve gliomada diğer kanserlere benzer olarak serumda D vitamini seviyesi düşük çıkmıştır. Diğer kanser tiplerinde yapılan çalışmalara göre D vitamini düşüklüğü bazı yolakların mekanizmasını etkilerek bu kanser tiplerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Bunlar hücre siklusu düzenleyicileri, apoptoza sebep olan etkenler, büyüme faktörleri ve telomeraz aktivitesi gibi kansere sebebiyet veren yolaklardaki değişimlerdir. D vitamini düşüklüğü sonucu oluşan bu değişimler meningiom ve gliomada için literatürde tarandığında birçoğunun bu beyin tümörlerinin gelişimine sebep olduğu görülmüştür.

5.3.D vitamininin beyin kanserlerinde işlevi olduğu tespit edilen yolaklara etkisi

İstanbul Üniversitesi'nden Toptaş ve arkadaşlarının 2013'de yayınladığı çalışmada ilk defa VDR Fok-I geni varyantları ile meningiom olguları arasında bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, yapılan çalışmada VDR Fok-I ff genotipinin meningiom gelişmesinde etkili olduğu fakat gliom olgularında VDR polimorfizimleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunmadığı bildirilmiştir (105).

Kamei ve ark. 80 meningiom olgusunda yaptığı çalışmaya göre, p21^{WAF1/CIP1} immünoaktivitesinin, grade 1'in %22'sinde grade 2 ve grade 3 ün toplamınının %48,5'de pozitif sonuç verdiği fakat tümörlerin nüks etmesi ile p21 arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır (106). Meningiomlarda p21 protein ekspresyonunun tümörün histolojik grade ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106, 107). Glioma dokularında yapılan bir çalışmada ise p21^{WAF1/CIP1} immünohistokimyasal boyama sonucunda glioma dokularında gradeler yükseldikçe ekspresyon seviyesinde azalma olduğu saptanmıştır (108).

p27 proteininin meningiomlarda ekspresyonu ilk defa detaylı olarak Amatya ve ark tarafından araştırılmıştır. Yaptıkları immunohistokimyasal çalışma sonucunda p27 ile tümörün histolojik sınıflandırılması arasında ters korelasyon olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (107). İnsan malignan glioma hücre

kültüründe rekombinant adenoviral vektörler kullanılarak CDKI'ların anti-tümör etkileri karşılaştırıldığında p27KIP1'in daha yüksek etki gösterdiği saptanmıştır. p27KIP1 bulaştırılan tümör hücrelerinin otofajiye geçiş yapakta fakat apoptoz olmamaktadırlar. Bu bulgular sonucunda p27KIP1'in potansiyel tedavi amaçlı kullanılabilir protein olduğu düşünülmektedir (109).

D vitamini, p21^{WAF1/CIP1} ve p27KIP1 gibi CKI'lerin ekspresyonunu arttırarak Cdk'ların aktivitesini azaltır, bu da E2F'in seviyesini azaltarak hücrenin S fazına geçmesini engellemektedir. Böylece hücre apoptoza teşvik edilmektedir (34, 53).

Nagashima ve ark. yaptığı çalışmaya göre grade 2 ve grade 3 meningiom tümörleri c-myc proteini için pozitif sonuç vermiştir. Fakat grade 1 meningiom tümörü c-myc proteini bulundurmamaktadır (110). Yapılan bir diğer çalışmada c-myc geninin meningiom hastalarında ekspresyonunda artış görülmüştür (111). Oda ve ark. glioma tümörlerinde yaptıkları çalışmada c-myc proteinin ekspresyonunun artış gösterdiğini fakat en çok artışın anaplastik astrositomda olduğunu söylemektedirler (112). D vitamini seviyesi yükseldiği zaman c-myc proteinin seviyesi düşmekte bu E2F'in seviyesini azaltarak hücrenin S fazına geçmesini engellemektedir (56).

Beyin glioma kök hücreleri Bcl-2 ekspresyonlarını arttırarak apoptozdan kaçınabilmektedirler. Bu da bu hücrelerin ölümsüz hale gelmesine sebep olmaktadır. glioma gradeleri ve Bcl-2 ekspresyon seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (113). D vitamini seviyesi yükseldiği zaman Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak hücreleri apoptoza sevk etmektedir (60).

Rohmann ve ark IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonlarının glioma ve meningiom riski ile bağlantılı olup olmadığını araştırmak için yaptıkları çalışmada, 174 meningiom hastasında dolaşımdaki IGF-1 seviyesinin ve IGF-1/IGFBP-3 oranının meningiom riski ile bağlantılı olmadığını bulmuşlardır. 74 düşük gradeli ve 206 yüksek gradeli glioma hastasında ise meningiom gibi IGF-1 seviyesinin ve IGF-1/IGFBP-3 oranının glioma riski ile bağlantılı olmadığı fakat IGFBP-3 konsantrasyonunun ayarlanmasıyla yüksek IGF-1 konsantrasyonunun düşük gradeli glioma ile bağlantılı olduğu ortaya çıkmıştır (114). D vitamini, IGF-1'in mitotik

aktivitesini azaltarak hücre siklusunu bloke etmekte, IGFBP-3 mRNA üretimini arttırmaktadır (66).

Meningiom tümörlerinde TGF-beta'nın bir veya daha fazla izoformunu sentezleyebilmektedir. TGF-beta aktive edildiğinde meningioma hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir (115). Glioma hastalarının serumlarında TGF-beta yüksek seviyelerde çıkmaktadır. Bu yükselişin tümörün gradesi ile bağlantılı olduğu ve tümörlerin davranışını belirlemede önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Bu sebeple glioblastoma multiform hastalarına TGF-beta tedavisi uygulanabileceği düşünülmektedir (116). Serum TGF-beta ve 25(OH)D₃ seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmaktadır. 1,25(OH)₂D₃ miktarı arttıkça TGF-beta reseptörleri aktif hale gelmekte ve TGF-beta mRNA seviyesinde indüklenmektedir. Bu sebepten dolay meningiom ve glioma hastalarında 25(OH)D₃ seviyeleri düşük çıkmakta ve TGF-beta seviyeleri yüksek çıkmaktadır. 1,25(OH)₂D₃ tarafından TGF-beta reseptörü yeteri miktarda aktive edilemediğinden TGF-beta hücrelerin büyümelerini kısıtlayamamaktadır (71, 72).

Meningiom hastalarında telomeraz uzunluğu ölçüldüğü zaman malignansı artan tümörlerin telomeraz uzunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. Uzamış telomerazın daha çok malignan davranışa sebep olduğu düşünülmektedir (117). İnsan malignan glioma hücre kültürlerinde telomeraz aktivite bulunmaktadır fakat transforme edilmemiş astrositlerde telomeraz aktivitesine rastlanılmamıştır (118). D vitamini hTERT mRNA seviyesini düşürerek hücreleri apoptoza sevk etmektedir (77, 78).

5.4.Araştırmanın sonucu

Yapılan çalışmalarda D vitamininin etki ettiği yollarda rol alan birçok molekülün aynı zamanda meningiom ve glioma oluşumuna da etki ettiği ve bu çalışmada tümör gruplarında kontrol gruplarına kıyasla daha düşük seviyelerde 25(OH)D₃ bulunduğu göz önüne alınırsa, daha büyük kohortlarla validasyonu sağlandığı takdirde, bu hasta gruplarında D vitamini yönünden koruyucu önlem alınması yoluna gidilebilir.

5.5. Limitasyonlar

D vitamininin metabolizmasının kanser ile ilişkilendirilebilmesi için bu hastaların ayrıca paratiroid hormonu seviyesi, kalsiyum seviyesi, VDR geninde bulunan polimorfizmleri ve D vitaminini metabolizmasını etkilebilecek hastalıkların varlığı hakkında bilgi edinilmesi gerekmektedir. Serum D vitamini seviyesine mevsimlerinde etkileri bulunmaktadır (12). Bu yüzden kanserli hastalardan alınan serum örneklerinin kontrol örnekleri ile aynı zaman diliminde olması daha net elde edilmesine yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Tümör alt tiplerinin istatistiki açıdan anlamlı hale gelebilmesi için örneklem kümelerinin büyütülmesi gerekmektedir.

6. Kaynaklar

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin d. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
2. Hansen CM, Binderup L, Hamberg KJ, Carlberg C. Vitamin d and cancer: Effects of 1,25(OH)₂D₃ and its analogs on growth control and tumorigenesis. *Front Biosci.* 2001;6:D820-48.
3. Nemazannikova N, Antonas K, Dass CR. Vitamin d: Metabolism, molecular mechanisms, and mutations to malignancies. *Mol Carcinog.* 2014;53(6):421-31.
4. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin d receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21-30.
5. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin d assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012;58(3):531-42.
6. McMollum EV, Simmonds, N., Becker, J. E. & P. G. Shipley. Studies on experimental rickets. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53:293-8.
7. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin d and human health: Lessons from vitamin d receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76.
8. Holick MF. Vitamin d status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
9. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin d level should be 75 nmol/l (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):681-91.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin d: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456-92.
11. Holick MF. Vitamin d: Evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):4-18.

12. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin d: Deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013;5(9):3605-16.
13. Bienaime F, Prie D, Friedlander G, Souberbielle JC. Vitamin d metabolism and activity in the parathyroid gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347(1-2):30-41.
14. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1alpha-hydroxylase and the action of vitamin d. *J Mol Endocrinol*. 2000;25(2):141-8.
15. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216-24.
16. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-hydroxyvitamin d3 1alpha-hydroxylase and vitamin d synthesis. *Science*. 1997;277(5333):1827-30.
17. Kahlen JP, Carlberg C. Identification of a vitamin d receptor homodimer-type response element in the rat calcitriol 24-hydroxylase gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;202(3):1366-72.
18. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin d-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin d3) 24-hydroxylase gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(3):900-2.
19. Ohyama Y, Ozono K, Uchida M, Shinki T, Kato S, Suda T, Yamamoto O, Noshiro M, Kato Y. Identification of a vitamin d-responsive element in the 5'-flanking region of the rat 25-hydroxyvitamin d3 24-hydroxylase gene. *J Biol Chem*. 1994;269(14):10545-50.
20. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Koderia Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, Kato S. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin d3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)₂D₃ in intact animals. *Endocrinology*. 1999;140(5):2224-31.
21. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, Shinki T, Wakino S, Anazawa H, Suda T, DeLuca HF. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin d3-1alpha-hydroxylase gene promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(4):1387-91.

22. Armbrrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA, Partridge NC, Brown AJ, Kumar VB. Induction of the vitamin d 24-hydroxylase (cyp24) by 1,25-dihydroxyvitamin d3 is regulated by parathyroid hormone in umr106 osteoblastic cells. *Endocrinology*. 1998;139(8):3375-81.
23. Mackey SL, Heymont JL, Kronenberg HM, Demay MB. Vitamin d receptor binding to the negative human parathyroid hormone vitamin d response element does not require the retinoid x receptor. *Mol Endocrinol*. 1996;10(3):298-305.
24. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin d3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(17):8097-101.
25. Liu SM, Koszewski N, Lupez M, Malluche HH, Olivera A, Russell J. Characterization of a response element in the 5'-flanking region of the avian (chicken) pth gene that mediates negative regulation of gene transcription by 1,25-dihydroxyvitamin d3 and binds the vitamin d3 receptor. *Mol Endocrinol*. 1996;10(2):206-15.
26. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW. The nuclear vitamin d receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*. 1998;13(3):325-49.
27. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Pike JW, Shine J, O'Malley BW. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin d receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85(10):3294-8.
28. McDonnell DP, Mangelsdorf DJ, Pike JW, Haussler MR, O'Malley BW. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin d. *Science*. 1987;235(4793):1214-7.
29. Hannah SS, Norman AW. 1 alpha,25(OH)₂ vitamin d₃-regulated expression of the eukaryotic genome. *Nutr Rev*. 1994;52(11):376-82.
30. Norman AW. From vitamin d to hormone d: Fundamentals of the vitamin d endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491S-9S.

31. Van der Schueren BJ, Verstuyf A, Mathieu C. Straight from d-heart: Vitamin d status and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(1):17-23.
32. Zanello LP, Norman AW. Stimulation by 1alpha,25(OH)₂-vitamin d₃ of whole cell chloride currents in osteoblastic ROS 17/2.8 cells. A structure-function study. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22617-22.
33. Norman AW, Bishop JE, Collins ED, Seo EG, Satchell DP, Dormanen MC, Zanello SB, Farach-Carson MC, Bouillon R, Okamura WH. Differing shapes of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin d₃ function as ligands for the d-binding protein, nuclear receptor and membrane receptor: A status report. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1996;56(1-6 Spec No):13-22.
34. Hansen CM, Hamberg KJ, Binderup E, Binderup L. Seocalcitol (eb 1089): A vitamin d analogue of anti-cancer potential. Background, design, synthesis, pre-clinical and clinical evaluation. *Curr Pharm Des*. 2000;6(7):803-28.
35. van den Bemd GJ, Pols HA, van Leeuwen JP. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin d₃ and vitamin d analogs. *Curr Pharm Des*. 2000;6(7):717-32.
36. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1991-7.
37. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet b irradiance and vitamin d in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med*. 2006;31(6):512-4.
38. Holick MF. Vitamin d: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):49-59.
39. Lowe LC, Guy M, Mansi JL, Peckitt C, Bliss J, Wilson RG, Colston KW. Plasma 25-hydroxy vitamin d concentrations, vitamin d receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer*. 2005;41(8):1164-9.
40. Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Rosner B, Hollis BW, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d and risk of incident ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(4):783-8.

41. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin d deficiency a risk factor for prostate cancer? (hypothesis). *Anticancer Res.* 1990;10(5A):1307-11.
42. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin d and colon cancer: Eight-year prospective study. *Lancet.* 1989;2(8673):1176-8.
43. Wu G, Fan RS, Li W, Ko TC, Brattain MG. Modulation of cell cycle control by vitamin d3 and its analogue, eb1089, in human breast cancer cells. *Oncogene.* 1997;15(13):1555-63.
44. Wang QM, Jones JB, Studzinski GP. Cyclin-dependent kinase inhibitor p27 as a mediator of the g1-s phase block induced by 1,25-dihydroxyvitamin d3 in hl60 cells. *Cancer research.* 1996;56(2):264-7.
45. Segaert S, Garmyn M, Degreef H, Bouillon R. Retinoic acid modulates the anti-proliferative effect of 1,25-dihydroxyvitamin d3 in cultured human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1997;109(1):46-54.
46. Simboli-Campbell M, Narvaez CJ, van Weelden K, Tenniswood M, Welsh J. Comparative effects of 1,25(oh)2d3 and eb1089 on cell cycle kinetics and apoptosis in mcf-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;42(1):31-41.
47. Blutt SE, Allegretto EA, Pike JW, Weigel NL. 1,25-dihydroxyvitamin d3 and 9-cis-retinoic acid act synergistically to inhibit the growth of lncap prostate cells and cause accumulation of cells in g1. *Endocrinology.* 1997;138(4):1491-7.
48. Park WH, Seol JG, Kim ES, Jung CW, Lee CC, Binderup L, Koeffler HP, Kim BK, Lee YY. Cell cycle arrest induced by the vitamin d(3) analog eb1089 in nci-h929 myeloma cells is associated with induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Exp Cell Res.* 2000;254(2):279-86.
49. Shapiro GI, Harper JW. Anticancer drug targets: Cell cycle and checkpoint control. *J Clin Invest.* 1999;104(12):1645-53.
50. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP. Transcriptional activation of the cdk inhibitor p21 by vitamin d3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line u937. *Genes Dev.* 1996;10(2):142-53.

51. Hansen CM, Rohde L, Madsen MW, Hansen D, Colston KW, Pirianov G, Holm PK, Binderup L. Mcf-7/vd(r): A new vitamin d resistant cell line. *J Cell Biochem.* 2001;82(3):422-36.
52. Jiang H, Lin J, Su ZZ, Collart FR, Huberman E, Fisher PB. Induction of differentiation in human promyelocytic hl-60 leukemia cells activates p21, waf1/cip1, expression in the absence of p53. *Oncogene.* 1994;9(11):3397-406.
53. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia SV, Bai W. P27(kip1) stabilization and g(1) arrest by 1,25-dihydroxyvitamin d(3) in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin e/cyclin-dependent kinase 2 and skp1-cullin-f-box protein/skp2 ubiquitin ligase. *J Biol Chem.* 2004;279(24):25260-7.
54. Yang ES, Burnstein KL. Vitamin d inhibits g1 to s progression in Incap prostate cancer cells through p27kip1 stabilization and cdk2 mislocalization to the cytoplasm. *J Biol Chem.* 2003;278(47):46862-8.
55. Seol JG, Park WH, Kim ES, Jung CW, Binderup L, Koeffler HP, Kim BK, Lee YY. Effect of a novel vitamin d3 analog, eb1089, on g1 cell cycle regulatory proteins in hl-60 cells. *Int J Oncol.* 2000;16(2):315-20.
56. Washington MN, Kim JS, Weigel NL. 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3 inhibits c4-2 prostate cancer cell growth via a retinoblastoma protein (rb)-independent g1 arrest. *Prostate.* 2011;71(1):98-110.
57. Kasten MM, Giordano A. Prb and the cdks in apoptosis and the cell cycle. *Cell Death Differ.* 1998;5(2):132-40.
58. Evan GI, Brown L, Whyte M, Harrington E. Apoptosis and the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;7(6):825-34.
59. Wong RS. Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:87.
60. Mathiasen IS, Lademann U, Jaattela M. Apoptosis induced by vitamin d compounds in breast cancer cells is inhibited by bcl-2 but does not involve known caspases or p53. *Cancer research.* 1999;59(19):4848-56.

61. Mathiasen IS, Hansen CM, Foghsgaard L, Jaattela M. Sensitization to tnf-induced apoptosis by 1,25-dihydroxy vitamin d(3) involves up-regulation of the tnf receptor 1 and cathepsin b. *Int J Cancer*. 2001;93(2):224-31.
62. Xie SP, Pirianov G, Colston KW. Vitamin d analogues suppress igf-i signalling and promote apoptosis in breast cancer cells. *Eur J Cancer*. 1999;35(12):1717-23.
63. Chaves J, Saif MW. Igf system in cancer: From bench to clinic. *Anticancer Drugs*. 2011;22(3):206-12.
64. Pirianov G, Colston KW. Interaction of vitamin d analogs with signaling pathways leading to active cell death in breast cancer cells. *Steroids*. 2001;66(3-5):309-18.
65. Vink-van Wijngaarden T, Pols HA, Buurman CJ, Birkenhager JC, van Leeuwen JP. Inhibition of insulin- and insulin-like growth factor-i-stimulated growth of human breast cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin d3 and the vitamin d3 analogue eb1089. *Eur J Cancer*. 1996;32A(5):842-8.
66. Malinen M, Ryyanen J, Heinaniemi M, Vaisanen S, Carlberg C. Cyclical regulation of the insulin-like growth factor binding protein 3 gene in response to 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(2):502-12.
67. Attisano L, Wrana JL, Lopez-Casillas F, Massague J. Tgf-beta receptors and actions. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1222(1):71-80.
68. Verlinden L, Verstuyf A, Convents R, Marcelis S, Van Camp M, Bouillon R. Action of 1,25(oh)2d3 on the cell cycle genes, cyclin d1, p21 and p27 in mcf-7 cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;142(1-2):57-65.
69. Heberden C, Denis I, Pointillart A, Mercier T. Tgf-beta and calcitriol. *Gen Pharmacol*. 1998;30(2):145-51.
70. Isik S, Ozuguz U, Tutuncu YA, Erden G, Berker D, Acar K, Aydin Y, Akbaba G, Helvaci N, Guler S. Serum transforming growth factor-beta levels in patients with vitamin d deficiency. *Eur J Intern Med*. 2012;23(1):93-7.
71. Chen A, Davis BH, Sitrin MD, Brasitus TA, Bissonnette M. Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to caco-2 cell growth inhibition induced by 1,25(oh)(2)d(3). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(4):G864-74.

72. Koli K, Keski-Oja J. 1,25-dihydroxyvitamin d3 enhances the expression of transforming growth factor beta 1 and its latent form binding protein in cultured breast carcinoma cells. *Cancer research*. 1995;55(7):1540-6.
73. Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, Doihara H, Hortobagyi GN, Ueno NT. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):331-45.
74. Koga M, Eisman JA, Sutherland RL. Regulation of epidermal growth factor receptor levels by 1,25-dihydroxyvitamin d3 in human breast cancer cells. *Cancer research*. 1988;48(10):2734-9.
75. Desprez PY, Poujol D, Falette N, Lefebvre MF, Saez S. 1,25-dihydroxyvitamin d3 increases epidermal growth factor receptor gene expression in bt-20 breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;176(1):1-6.
76. Gomez DE, Armando RG, Farina HG, Menna PL, Cerrudo CS, Ghiringhelli PD, Alonso DF. Telomere structure and telomerase in health and disease (review). *Int J Oncol*. 2012;41(5):1561-9.
77. Kasiappan R, Shen Z, Tse AK, Jinwal U, Tang J, Lungchukiet P, Sun Y, Kruk P, Nicosia SV, Zhang X, Bai W. 1,25-dihydroxyvitamin d3 suppresses telomerase expression and human cancer growth through microrna-498. *J Biol Chem*. 2012;287(49):41297-309.
78. Jiang F, Bao J, Li P, Nicosia SV, Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin d3 through the down-regulation of telomerase. *J Biol Chem*. 2004;279(51):53213-21.
79. Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, Teller WM. 25-hydroxyvitamin d, 24, 25-dihydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr*. 1984;62(22):1086-90.
80. Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin d and a derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem*. 1985;44(4):1138-41.
81. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D. Expression of 25(oh) vitamin d3 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport*. 1993;5(3):255-7.

82. Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 1999;16(2):135-45.
83. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin d depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci.* 2007;25(4):227-32.
84. Veenstra TD, Prufer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res.* 1998;804(2):193-205.
85. Erben RG, Soegiarto DW, Weber K, Zeitz U, Lieberherr M, Gniadecki R, Moller G, Adamski J, Balling R. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin d receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin d. *Mol Endocrinol.* 2002;16(7):1524-37.
86. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin d hypervitaminosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1989;86(10):3887-90.
87. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, Kalueff A. Vitamin d, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34 Suppl 1:S278-86.
88. Byrne JH, Voogt M, Turner KM, Eyles DW, McGrath JJ, Burne TH. The impact of adult vitamin d deficiency on behaviour and brain function in male sprague-dawley rats. *PloS one.* 2013;8(8):e71593.
89. Saydam O, Senol O, Schaaaj-Visser TBM, Pham TV, Piersma SR, Stemmer-Rachamimov AO, Wurdinger T, Peerdeman SM, Jimenez CR. Comparative protein profiling reveals minichromosome maintenance (mcm) proteins as novel potential tumor markers for meningiomas. *Journal of Proteome Research.* 2010;9(1):485-94.
90. Sav A, Scheithauer BW. Neuropathology of meningiomas. In: Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R, editors. *Meningiomas - a comprehensive text.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 99-121.
91. Albayrak SB, Black PM. The origin of meningiomas. In: Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R, editors. *Meningiomas - a comprehensive text.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 53-61.

92. Seker A, Martins C, Rhoton AL. Meningeal anatomy. In: Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R, editors. *Meningiomas - a comprehensive text*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 11-53.
93. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas - a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85(9):2046-56.
94. Calvocoressi L, Claus EB. Epidemiology and natural history of meningiomas. In: Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R, editors. *Meningiomas - a comprehensive text*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 61-79.
95. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: The avenue to a cure for malignant glioma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(3):166-93.
96. Brat DJ, Castellano-Sanchez A, Kaur B, Van Meir EG. Genetic and biologic progression in astrocytomas and their relation to angiogenic dysregulation. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(1):24-36.
97. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
98. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-25; discussion 26-9.
99. Zhang Y. [classification and grading of tumors of the central nervous system--pathological analysis of 4,373 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2002;31(5):420-3.
100. Reiss Y, Machein MR, Plate KH. The role of angiopoietins during angiogenesis in gliomas. *Brain pathology*. 2005;15(4):311-7.
101. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752-7; quiz 7-8.
102. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, Giovannucci EL, Ma J. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med*. 2007;4(3):e103.

103. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Optimal vitamin d status for colorectal cancer prevention: A quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* 2007;32(3):210-6.
104. Garland CF, Grant WB, Mohr SB, Gorham ED, Garland FC. What is the dose-response relationship between vitamin d and cancer risk? *Nutr Rev.* 2007;65(8 Pt 2):S91-5.
105. Toptas B, Kafadar AM, Cacina C, Turan S, Yurdum LM, Yigitbasi N, Gokce MO, Zeybek U, Yaylim I. The vitamin d receptor (vdr) gene polymorphisms in turkish brain cancer patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:295791.
106. Kamei Y, Watanabe M, Nakayama T, Kanamaru K, Waga S, Shiraishi T. Prognostic significance of p53 and p21waf1/cip1 immunoreactivity and tumor micronecrosis for recurrence of meningiomas. *Journal of neuro-oncology.* 2000;46(3):205-13.
107. Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, Inai K. Immunohistochemical study of ki-67 (mib-1), p53 protein, p21waf1, and p27kip1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol.* 2001;32(9):970-5.
108. Song T, Wu J, Fang F, Chen F, Huo L, Zhang M, Wu L, Zhai Z, Yang L, Fang J. Correlation analysis between the expression of p21waf1/cip1, p16 proteins and human glioma. *Clin Exp Med.* 2008;8(3):151-7.
109. Komata T, Kanzawa T, Takeuchi H, Germano IM, Schreiber M, Kondo Y, Kondo S. Antitumour effect of cyclin-dependent kinase inhibitors (p16(ink4a), p18(ink4c), p19(ink4d), p21(waf1/cip1) and p27(kip1)) on malignant glioma cells. *Br J Cancer.* 2003;88(8):1277-80.
110. Nagashima G, Aoyagi M, Yamamoto S, Wakimoto H, Tamaki M, Yamamoto K, Fujimoto T, Hirakawa K. Involvement of dysregulated c-myc but not c-sis/pdgf in atypical and anaplastic meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103(1):13-8.
111. Kim JH, Lee SH, Cho KJ, Jang JJ, Hong SI, Lee JH. Enhanced expression of the c-myc protooncogene in human intracranial meningiomas. *J Korean Med Sci.* 1993;8(1):68-72.
112. Odia Y, Orr BA, Bell WR, Eberhart CG, Rodriguez FJ. Cmyc expression in infiltrating gliomas: Associations with idh1 mutations, clinicopathologic features and outcome. *J Neurooncol.* 2013;115(2):249-59.

113. Qiu B, Wang Y, Tao J. Expression and correlation of bcl-2 with pathological grades in human glioma stem cells. *Oncol Rep.* 2012;28(1):155-60.
114. Rohrmann S, Linseisen J, Becker S, Allen N, Schlehofer B, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Melin BS, Lund E, Vineis P, Grioni S, Tumino R, Palli D, Mattiello A, Bonet C, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Rodriguez L, Dorronsoro M, Ardanaz E, Lagiou P, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Dossus L, Grote VA, Boeing H, Aleksandrova K, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Khaw KT, Wareham NJ, Key TJ, Rinaldi S, Romieu I, Gallo V, Michaud DS, Riboli E, Kaaks R. Concentrations of igf-i and igfbp-3 and brain tumor risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(10):2174-82.
115. Johnson MD, Federspiel CF, Gold LI, Moses HL. Transforming growth factor-beta and transforming growth factor beta-receptor expression in human meningioma cells. *Am J Pathol.* 1992;141(3):633-42.
116. Joseph JV, Balasubramanian V, Walenkamp A, Kruyt FA. Tgf-beta as a therapeutic target in high grade gliomas - promises and challenges. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(4):478-85.
117. Chen HJ, Liang CL, Lu K, Lin JW, Cho CL. Implication of telomerase activity and alternations of telomere length in the histologic characteristics of intracranial meningiomas. *Cancer.* 2000;89(10):2092-8.
118. Vietor M, Winter S, Groscurth P, Naumann U, Weller M. On the significance of telomerase activity in human malignant glioma cells. *Eur J Pharmacol.* 2000;407(1-2):27-37.

7. Ekler

EK 1. Meningiom ve glioma hastalarının serumdaki D vitamini konsantrasyonları

Tümör Tipi	Grade	Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
astrocytoma	1	Erkek	22	12.6
astrocytoma	1	Erkek	26	11.7
astrocytoma	1	Erkek	21	17.4
meningiom	1	Kadın	75	13.8
meningiom	1	Erkek	40	23.2
meningiom	1	Kadın	51	13.1
meningiom	1	Kadın	68	12.3
meningiom	1	Erkek	63	5.7
meningiom	1	Erkek	70	14.1
meningiom	1	Kadın	70	4.4
meningiom	1	Kadın	34	6.3
meningiom	1	Kadın	42	2.5
meningiom	1	Erkek	48	13.8
meningiom	1	Kadın	42	3.2
meningiom	1	Erkek	79	12.7
meningiom	1	Kadın	44	8.3
meningiom	1	Kadın	44	3.6
meningiom	1	Erkek	63	12.7
meningiom	1	Kadın	39	5.7
meningiom	1	Kadın	35	12.3
meningiom	1	Kadın	37	11.3
meningiom	1	Erkek	46	6.5
meningiom	1	Kadın	41	6.2
meningiom	1	Kadın	53	5.0
meningiom	1	Kadın	23	9.9
meningiom	1	Kadın	54	10.0
meningiom	1	Erkek	65	30.4
meningiom	1	Erkek	40	18.2
meningiom	1	Kadın	29	16.0
meningiom	1	Kadın	49	19.7
meningiom	1	Kadın	54	34.1
meningiom	1	Kadın	33	11.3
meningiom	1	Kadın	43	18.6
meningiom	1	Kadın	51	8.2
meningiom	1	Kadın	73	48.2
meningiom	1	Kadın	42	12.6

EK 1. Meningiom ve glioma hastalarının serumdaki D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Tümör Tipi	Grade	Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
meningiom	1	Erkek	84	6.6
meningiom	1	Kadın	63	19.7
meningiom	1	Erkek	49	19.9
meningiom	1	Erkek	44	13.4
meningiom	1	Kadın	26	4.9
meningiom	1	Kadın	59	19.9
meningiom	1	Erkek	60	11.6
meningiom	1	Kadın	40	11.6
meningiom	1	Kadın	44	8.1
meningiom	1	Erkek	43	7.9
meningiom	1	Kadın	53	8.0
meningiom	1	Kadın	32	14.8
meningiom	1	Erkek	39	16.7
meningiom	1	Kadın	59	6.1
meningiom	1	Erkek	57	11.3
meningiom	1	Kadın	62	6.2
meningiom	1	Kadın	54	13.7
meningiom	1	Kadın	40	8.7
meningiom	1	Kadın	65	11.3
meningiom	1	Kadın	41	10.9
meningiom	1	Kadın	42	4.4
meningiom	1	Kadın	30	7.4
meningiom	1	Erkek	65	8.4
meningiom	1	Kadın	35	9.6
meningiom	1	Kadın	52	14.0
meningiom	1	Kadın	39	27.2
meningiom	1	Kadın	55	13.0
meningiom	1	Kadın	32	5.8
meningiom	1	Erkek	56	13.5
meningiom	1	Kadın	51	4.3
meningiom	1	Kadın	51	13.1
meningiom	1	Kadın	58	15.5
meningiom	1	Kadın	85	36.0
meningiom	1	Kadın	48	7.1
meningiom	1	Kadın	43	21.6
meningiom	1	Kadın	73	11.8
meningiom	1	Kadın	33	13.2
meningiom	1	Kadın	35	9.0

EK 1. Meningiom ve glioma hastalarının serumdaki D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Tümör Tipi	Grade	Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
meningiom	1	Kadın	68	26.7
meningiom	1	Erkek	54	20.0
astrocytoma	2	Kadın	51	6.0
astrocytoma	2	Erkek	39	16.1
astrocytoma	2	Kadın	38	9.8
astrocytoma	2	Erkek	26	11.3
astrocytoma	2	Erkek	33	24.9
astrocytoma	2	Erkek	46	35.9
astrocytoma	2	Kadın	33	8.5
astrocytoma	2	Kadın	29	8.9
astrocytoma	2	Erkek	21	8.5
astrocytoma	2	Erkek	33	10.1
astrocytoma	2	Erkek	28	12.3
astrocytoma	2	Erkek	59	10.7
meningiom	2	Erkek	31	7.6
meningiom	2	Erkek	36	7.0
meningiom	2	Erkek	63	5.8
meningiom	2	Erkek	52	11.0
meningiom	2	Erkek	59	39.7
meningiom	2	Erkek	18	25.7
meningiom	2	Erkek	57	8.9
meningiom	2	Erkek	19	11.0
meningiom	2	Kadın	66	20.2
oligoastrocytoma	2	Erkek	38	12.7
oligoastrocytoma	2	Erkek	25	9.2
oligoastrocytoma	2	Kadın	32	10.9
oligoastrocytoma	2	Erkek	37	8.2
oligoastrocytoma	2	Kadın	21	12.0
oligoastrocytoma	2	Erkek	37	19.0
oligoastrocytoma	2	Kadın	26	8.9
oligoastrocytoma	2	Erkek	27	13.9
oligoastrocytoma	2	Kadın	58	13.8
oligodendroglioma	2	Erkek	29	12.7
oligodendroglioma	2	Erkek	32	9.3
oligodendroglioma	2	Erkek	39	26.1
oligodendroglioma	2	Erkek	31	10.1
oligodendroglioma	2	Erkek	26	23.9
oligodendroglioma	2	Erkek	39	22.8

EK 1. Meningiom ve glioma hastalarının serumdaki D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Tümör Tipi	Grade	Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
oligodendroglioma	2	Kadın	40	14.4
oligodendroglioma	2	Kadın	33	5.0
oligodendroglioma	2	Erkek	32	12.5
oligodendroglioma	2	Erkek	32	10.0
oligodendroglioma	2	Erkek	49	10.5
oligodendroglioma	2	Erkek	38	9.4
oligodendroglioma	2	Erkek	48	13.6
astrocytoma	3	Erkek	54	19.6
astrocytoma	3	Erkek	44	15.5
astrocytoma	3	Erkek	33	9.4
astrocytoma	3	Erkek	34	17.5
astrocytoma	3	Kadın	47	9.5
meningiom	3	Kadın	63	2.2
oligoastrocytoma	3	Erkek	65	7.1
oligoastrocytoma	3	Kadın	27	15.8
oligoastrocytoma	3	Erkek	39	13.0
oligoastrocytoma	3	Kadın	33	9.6
oligoastrocytoma	3	Erkek	35	24.9
oligodendroglioma	3	Erkek	36	8.0
oligodendroglioma	3	Kadın	27	9.2
oligodendroglioma	3	Erkek	40	10.4
oligodendroglioma	3	Kadın	48	10.8
oligodendroglioma	3	Kadın	28	10.5
oligodendroglioma	3	Kadın	45	4.0
glioblastoma	4	Erkek	56	27.7
glioblastoma	4	Erkek	49	6.7
glioblastoma	4	Erkek	68	6.7
glioblastoma	4	Erkek	43	2.4
glioblastoma	4	Kadın	43	3.4
glioblastoma	4	Erkek	59	6.1
glioblastoma	4	Erkek	59	9.2
glioblastoma	4	Erkek	32	12.1
glioblastoma	4	Erkek	62	25.0
glioblastoma	4	Kadın	65	7.2
glioblastoma	4	Erkek	57	25.3
glioblastoma	4	Erkek	57	38.8
glioblastoma	4	Erkek	37	12.8
glioblastoma	4	Erkek	55	26.4

EK 1. Meningiom ve glioma hastalarının serumdaki D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Tümör Tipi	Grade	Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
glioblastoma	4	Erkek	54	25.9
glioblastoma	4	Erkek	46	24.6
glioblastoma	4	Kadın	55	9.4
glioblastoma	4	Erkek	74	17.0
glioblastoma	4	Erkek	40	16.8
glioblastoma	4	Kadın	63	10.9
glioblastoma	4	Erkek	49	16.7
glioblastoma	4	Kadın	40	2.7
glioblastoma	4	Kadın	82	17.4
glioblastoma	4	Erkek	48	5.3
glioblastoma	4	Erkek	50	12.3
glioblastoma	4	Kadın	19	12.9
glioblastoma	4	Erkek	47	16.4
glioblastoma	4	Erkek	68	22.4
glioblastoma	4	Kadın	56	16.0
glioblastoma	4	Erkek	49	6.5
glioblastoma	4	Erkek	68	15.0
glioblastoma	4	Kadın	29	4.9
glioblastoma	4	Kadın	29	15.9
glioblastoma	4	Kadın	64	35.8
glioblastoma	4	Kadın	78	5.8
glioblastoma	4	Erkek	68	59.5
glioblastoma	4	Erkek	56	9.9
glioblastoma	4	Kadın	57	20.1
glioblastoma	4	Erkek	74	8.7
glioblastoma	4	Erkek	57	13.5
glioblastoma	4	Kadın	63	23.1
glioblastoma	4	Kadın	31	8.4
glioblastoma	4	Kadın	56	16.9
glioblastoma	4	Kadın	55	6.2
glioblastoma	4	Erkek	72	29.6
glioblastoma	4	Erkek	62	14.3
glioblastoma	4	Erkek	58	11.5
glioblastoma	4	Erkek	24	24.3
glioblastoma	4	Erkek	55	51.7
glioblastoma	4	Kadın	23	20.5
glioblastoma	4	Erkek	68	14.0
glioblastoma	4	Kadın	52	6.7

EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları

25(OH)D3 [ng/ml]	Cinsiyet	Yaş
2.5022	Kadın	50
2.6650	Kadın	38
3.0177	Kadın	40
3.0431	Kadın	54
3.1326	Kadın	46
3.2432	Kadın	83
3.4057	Kadın	22
3.4236	Kadın	64
3.4889	Kadın	59
3.5475	Kadın	42
3.6751	Kadın	56
3.7732	Kadın	55
3.8185	Kadın	42
4.2798	Kadın	45
4.3643	Kadın	33
4.5643	Kadın	52
4.6539	Kadın	66
4.6939	Kadın	84
4.9401	Kadın	59
5.2482	Kadın	43
5.3397	Kadın	51
5.4366	Kadın	61
6.0059	Kadın	48
6.0075	Kadın	48
6.1162	Kadın	57
6.2038	Kadın	52
6.2249	Kadın	46
6.4386	Kadın	40
6.8346	Kadın	28
6.9983	Kadın	33
7.1495	Kadın	25
7.3693	Kadın	41
7.9803	Kadın	30
8.3012	Kadın	45
8.36	Erkek	27
8.38	Erkek	36
8.4755	Kadın	44

EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları
(devamı)

25(OH)D3 [ng/ml]	Cinsiyet	Yaş
8.6933	Kadın	39
8.7275	Kadın	27
8.8153	Kadın	51
9.12	Erkek	41
9.13	Erkek	26
9.34	Erkek	44
9.4823	Kadın	45
9.51	Erkek	34
9.66	Erkek	65
9.6955	Kadın	40
9.7300	Kadın	74
9.74	Erkek	78
9.7645	Kadın	20
9.8137	Kadın	42
9.92	Erkek	65
10.06	Erkek	42
10.12	Erkek	40
10.2730	Kadın	41
10.32	Erkek	43
10.3406	Kadın	70
10.35	Erkek	74
10.4143	Kadın	54
10.84	Erkek	30
10.9470	Kadın	56
10.9993	Kadın	49
11.14	Erkek	59
11.2521	Kadın	56
11.36	Erkek	39
11.58	Erkek	75
12.0136	Kadın	47
12.0755	Kadın	24
12.12	Erkek	53
12.25	Erkek	22
12.37	Erkek	19
12.3840	Kadın	35
12.53	Erkek	66
12.55	Erkek	53
12.6070	Kadın	29

EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları
(devamı)

25(OH)D3 [ng/ml]	Cinsiyet	Yaş
12.63	Erkek	48
12.65	Erkek	48
12.7240	Kadın	52
13.18	Erkek	46
13.3508	Kadın	42
13.3511	Kadın	30
13.35	Erkek	32
13.4582	Kadın	47
13.6635	Kadın	71
13.7546	Kadın	60
13.92	Erkek	66
13.95	Erkek	54
14.12	Erkek	44
14.12	Erkek	39
14.25	Erkek	58
14.56	Erkek	17
15.00	Erkek	59
15.1075	Kadın	68
15.19	Erkek	34
15.20	Erkek	25
15.2754	Kadın	49
15.2904	Kadın	69
15.3761	Kadın	27
15.54	Erkek	34
15.54	Erkek	26
15.57	Erkek	61
15.61	Erkek	36
15.75	Erkek	45
15.99	Erkek	56
16.28	Erkek	28
16.37	Erkek	51
16.5834	Kadın	40
16.7859	Kadın	37
16.99	Erkek	60
17.28	Erkek	34
17.47	Erkek	68
17.57	Erkek	21
17.62	Erkek	50

EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları
(devamı)

25(OH)D3 [ng/ml]	Cinsiyet	Yaş
17.74	Erkek	30
17.8094	Kadın	59
18.09	Erkek	50
18.2532	Kadın	34
18.55	Erkek	29
18.60	Erkek	66
18.8545	Kadın	77
19.03	Erkek	20
19.12	Erkek	33
19.14	Erkek	27
19.43	Erkek	50
19.52	Erkek	17
19.57	Erkek	17
19.71	Erkek	52
20.11	Erkek	33
20.1172	Kadın	37
20.4139	Kadın	54
20.50	Erkek	38
20.55	Erkek	20
21.24	Erkek	33
21.6224	Kadın	56
21.93	Erkek	68
22.07	Erkek	40
22.0714	Kadın	38
22.09	Erkek	45
22.44	Erkek	54
22.46	Erkek	83
22.58	Erkek	40
22.61	Erkek	58
22.73	Erkek	78
22.8683	Kadın	29
23.57	Erkek	33
23.59	Erkek	36
23.6046	Kadın	48
24.04	Erkek	87
24.0802	Kadın	41
24.1375	Kadın	58
24.22	Erkek	57

EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları
(devamı)

25(OH)D3 [ng/ml]	Cinsiyet	Yaş
24.4115	Kadın	55
24.50	Erkek	66
24.75	Erkek	47
25.02	Erkek	55
25.61	Erkek	38
25.7033	Kadın	46
25.76	Erkek	29
25.82	Erkek	56
26.0470	Kadın	37
26.28	Erkek	69
26.6997	Kadın	65
26.78	Erkek	47
26.81	Erkek	45
26.88	Erkek	48
26.94	Erkek	59
27.2066	Kadın	74
27.54	Erkek	76
28.14	Erkek	48
28.1764	Kadın	64
28.30	Erkek	70
28.9727	Kadın	59
29.4816	Kadın	66
30.1708	Kadın	54
30.1937	Kadın	31
30.34	Erkek	80
31.73	Erkek	47
31.9555	Kadın	41
32.4780	Kadın	87
32.5313	Kadın	71
32.53	Erkek	61
32.82	Erkek	17
33.43	Erkek	57
33.88	Erkek	63
33.9730	Kadın	53
35.94	Erkek	61
42.79	Erkek	39
44.3786	Kadın	43
47.66	Erkek	50

EK 2. Kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları
(devamı)

25(OH)D3 [ng/ml]	Cinsiyet	Yaş
49.3195	Kadın	48
64.6821	Kadın	58
76.5876	Kadın	54
98.9544	Kadın	29

EK 3. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları

Kruskal-Wallis test	
P value	P<0.0001
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	***
Do the medians vary signif. (P < 0.05)	Yes
Number of groups	26
Kruskal-Wallis statistic	84.41

Dunn's Multiple Comparison Test	Difference in rank sum	Significant ? P < 0.05?	Summary
meningiom vs meningiom erkek	-52.77	No	ns
meningiom vs meningiom kadın	25.44	No	ns
meningiom vs meningiom gr1	-2.531	No	ns
meningiom vs meningiom gr2	-29.77	No	ns
meningiom vs meningiom gr3	452.7	No	ns
meningiom vs glioma	-62.78	No	ns
meningiom vs glioma erkek	-123.0	No	ns
meningiom vs glioma kadın	52.70	No	ns
meningiom vs glioma gr1	-122.3	No	ns
meningiom vs glioma gr2	-29.65	No	ns
meningiom vs glioma gr3	5.300	No	ns
meningiom vs glioma gr4 (glioblastoma)	-102.0	No	ns
meningiom vs oligodendroglioma	9.412	No	ns
meningiom vs astrositom	-49.13	No	ns
meningiom vs oligoastrositom	-34.75	No	ns
meningiom vs oligodendroglioma gr2	-64.40	No	ns
meningiom vs oligodendroglioma gr3	169.3	No	ns
meningiom vs astrositom gr1	-122.3	No	ns
meningiom vs astrositom gr2	-5.242	No	ns
meningiom vs astrositom gr3	-110.5	No	ns
meningiom vs oligoastrositom gr2	-11.99	No	ns
meningiom vs oligoastrositom gr3	-75.73	No	ns
meningiom vs kontrol	-144.0	No	ns
meningiom vs kontrol erkek	-259.8	Yes	***
meningiom vs kontrol kadın	-24.60	No	ns
meningiom erkek vs meningiom kadın	78.21	No	ns
meningiom erkek vs meningiom gr1	50.24	No	ns
meningiom erkek vs meningiom gr2	23.00	No	ns
meningiom erkek vs meningiom gr3	505.4	No	ns
meningiom erkek vs glioma	-10.01	No	ns
meningiom erkek vs glioma erkek	-70.27	No	ns
meningiom erkek vs glioma kadın	105.5	No	ns
meningiom erkek vs glioma gr1	-69.56	No	ns

EK 3. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

meningiom erkek vs glioma gr2	23.12	No	ns
meningiom erkek vs glioma gr3	58.07	No	ns
meningiom erkek vs glioma gr4 (glioblastoma)	-49.19	No	ns
meningiom erkek vs oligodendroglioma	62.18	No	ns
meningiom erkek vs astrositom	3.644	No	ns
meningiom erkek vs oligoastrositom	18.02	No	ns
meningiom erkek vs oligodendroglioma gr2	-11.63	No	ns
meningiom erkek vs oligodendroglioma gr3	222.1	No	ns
meningiom erkek vs astrositom gr1	-69.56	No	ns
meningiom erkek vs astrositom gr2	47.53	No	ns
meningiom erkek vs astrositom gr3	-57.76	No	ns
meningiom erkek vs oligoastrositom gr2	40.78	No	ns
meningiom erkek vs oligoastrositom gr3	-22.96	No	ns
meningiom erkek vs kontrol	-91.28	No	ns
meningiom erkek vs kontrol erkek	-207.1	No	ns
meningiom erkek vs kontrol kadın	28.17	No	ns
meningiom kadın vs meningiom gr1	-27.97	No	ns
meningiom kadın vs meningiom gr2	-55.21	No	ns
meningiom kadın vs meningiom gr3	427.2	No	ns
meningiom kadın vs glioma	-88.23	No	ns
meningiom kadın vs glioma erkek	-148.5	No	ns
meningiom kadın vs glioma kadın	27.26	No	ns
meningiom kadın vs glioma gr1	-147.8	No	ns
meningiom kadın vs glioma gr2	-55.09	No	ns
meningiom kadın vs glioma gr3	-20.14	No	ns
meningiom kadın vs glioma gr4 (glioblastoma)	-127.4	No	ns
meningiom kadın vs oligodendroglioma	-16.03	No	ns
meningiom kadın vs astrositom	-74.57	No	ns
meningiom kadın vs oligoastrositom	-60.20	No	ns
meningiom kadın vs oligodendroglioma gr2	-89.84	No	ns
meningiom kadın vs oligodendroglioma gr3	143.9	No	ns
meningiom kadın vs astrositom gr1	-147.8	No	ns
meningiom kadın vs astrositom gr2	-30.68	No	ns
meningiom kadın vs astrositom gr3	-136.0	No	ns
meningiom kadın vs oligoastrositom gr2	-37.43	No	ns
meningiom kadın vs oligoastrositom gr3	-101.2	No	ns
meningiom kadın vs kontrol	-169.5	No	ns
meningiom kadın vs kontrol erkek	-285.3	Yes	***
meningiom kadın vs kontrol kadın	-50.05	No	ns
meningiom gr1 vs meningiom gr2	-27.24	No	ns

EK 3. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

meningiom gr1 vs meningiom gr3	455.2	No	ns
meningiom gr1 vs glioma	-60.25	No	ns
meningiom gr1 vs glioma erkek	-120.5	No	ns
meningiom gr1 vs glioma kadın	55.23	No	ns
meningiom gr1 vs glioma gr1	-119.8	No	ns
meningiom gr1 vs glioma gr2	-27.12	No	ns
meningiom gr1 vs glioma gr3	7.830	No	ns
meningiom gr1 vs glioma gr4 (glioblastoma)	-99.43	No	ns
meningiom gr1 vs oligodendroglioma	11.94	No	ns
meningiom gr1 vs astrositom	-46.59	No	ns
meningiom gr1 vs oligoastrositom	-32.22	No	ns
meningiom gr1 vs oligodendroglioma gr2	-61.87	No	ns
meningiom gr1 vs oligodendroglioma gr3	171.9	No	ns
meningiom gr1 vs astrositom gr1	-119.8	No	ns
meningiom gr1 vs astrositom gr2	-2.711	No	ns
meningiom gr1 vs astrositom gr3	-108.0	No	ns
meningiom gr1 vs oligoastrositom gr2	-9.461	No	ns
meningiom gr1 vs oligoastrositom gr3	-73.19	No	ns
meningiom gr1 vs kontrol	-141.5	No	ns
meningiom gr1 vs kontrol erkek	-257.3	Yes	***
meningiom gr1 vs kontrol kadın	-22.07	No	ns
meningiom gr2 vs meningiom gr3	482.4	No	ns
meningiom gr2 vs glioma	-33.01	No	ns
meningiom gr2 vs glioma erkek	-93.27	No	ns
meningiom gr2 vs glioma kadın	82.47	No	ns
meningiom gr2 vs glioma gr1	-92.56	No	ns
meningiom gr2 vs glioma gr2	0.1209	No	ns
meningiom gr2 vs glioma gr3	35.07	No	ns
meningiom gr2 vs glioma gr4 (glioblastoma)	-72.19	No	ns
meningiom gr2 vs oligodendroglioma	39.18	No	ns
meningiom gr2 vs astrositom	-19.36	No	ns
meningiom gr2 vs oligoastrositom	-4.984	No	ns
meningiom gr2 vs oligodendroglioma gr2	-34.63	No	ns
meningiom gr2 vs oligodendroglioma gr3	199.1	No	ns
meningiom gr2 vs astrositom gr1	-92.56	No	ns
meningiom gr2 vs astrositom gr2	24.53	No	ns
meningiom gr2 vs astrositom gr3	-80.76	No	ns
meningiom gr2 vs oligoastrositom gr2	17.78	No	ns
meningiom gr2 vs oligoastrositom gr3	-45.96	No	ns
meningiom gr2 vs kontrol	-114.3	No	ns
meningiom gr2 vs kontrol erkek	-230.1	No	ns
meningiom gr2 vs kontrol kadın	5.165	No	ns

EK 3. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

meningiom gr3 vs glioma	-515.5	No	ns
meningiom gr3 vs glioma erkek	-575.7	No	ns
meningiom gr3 vs glioma kadın	-400.0	No	ns
meningiom gr3 vs glioma gr1	-575.0	No	ns
meningiom gr3 vs glioma gr2	-482.3	No	ns
meningiom gr3 vs glioma gr3	-447.4	No	ns
meningiom gr3 vs glioma gr4 (glioblastoma)	-554.6	No	ns
meningiom gr3 vs oligodendroglioma	-443.3	No	ns
meningiom gr3 vs astrositom	-501.8	No	ns
meningiom gr3 vs oligoastrositom	-487.4	No	ns
meningiom gr3 vs oligodendroglioma gr2	-517.1	No	ns
meningiom gr3 vs oligodendroglioma gr3	-283.3	No	ns
meningiom gr3 vs astrositom gr1	-575.0	No	ns
meningiom gr3 vs astrositom gr2	-457.9	No	ns
meningiom gr3 vs astrositom gr3	-563.2	No	ns
meningiom gr3 vs oligoastrositom gr2	-464.7	No	ns
meningiom gr3 vs oligoastrositom gr3	-528.4	No	ns
meningiom gr3 vs kontrol	-596.7	No	ns
meningiom gr3 vs kontrol erkek	-712.5	No	ns
meningiom gr3 vs kontrol kadın	-477.3	No	ns
glioma vs glioma erkek	-60.25	No	ns
glioma vs glioma kadın	115.5	No	ns
glioma vs glioma gr1	-59.54	No	ns
glioma vs glioma gr2	33.13	No	ns
glioma vs glioma gr3	68.08	No	ns
glioma vs glioma gr4 (glioblastoma)	-39.18	No	ns
glioma vs oligodendroglioma	72.19	No	ns
glioma vs astrositom	13.66	No	ns
glioma vs oligoastrositom	28.03	No	ns
glioma vs oligodendroglioma gr2	-1.620	No	ns
glioma vs oligodendroglioma gr3	232.1	No	ns
glioma vs astrositom gr1	-59.54	No	ns
glioma vs astrositom gr2	57.54	No	ns
glioma vs astrositom gr3	-47.74	No	ns
glioma vs oligoastrositom gr2	50.79	No	ns
glioma vs oligoastrositom gr3	-12.94	No	ns
glioma vs kontrol	-81.27	No	ns
glioma vs kontrol erkek	-197.1	Yes	**
glioma vs kontrol kadın	38.18	No	ns
glioma erkek vs glioma kadın	175.7	No	ns
glioma erkek vs glioma gr1	0.7101	No	ns
glioma erkek vs glioma gr2	93.39	No	ns

EK 3. Meningiom. glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

glioma erkek vs glioma gr3	128.3	No	ns
glioma erkek vs glioma gr4 (glioblastoma)	21.08	No	ns
glioma erkek vs oligodendroglioma	132.4	No	ns
glioma erkek vs astrositom	73.91	No	ns
glioma erkek vs oligoastrositom	88.28	No	ns
glioma erkek vs oligodendroglioma gr2	58.63	No	ns
glioma erkek vs oligodendroglioma gr3	292.4	No	ns
glioma erkek vs astrositom gr1	0.7101	No	ns
glioma erkek vs astrositom gr2	117.8	No	ns
glioma erkek vs astrositom gr3	12.51	No	ns
glioma erkek vs oligoastrositom gr2	111.0	No	ns
glioma erkek vs oligoastrositom gr3	47.31	No	ns
glioma erkek vs kontrol	-21.01	No	ns
glioma erkek vs kontrol erkek	-136.8	No	ns
glioma erkek vs kontrol kadın	98.43	No	ns
glioma kadın vs glioma gr1	-175.0	No	ns
glioma kadın vs glioma gr2	-82.35	No	ns
glioma kadın vs glioma gr3	-47.40	No	ns
glioma kadın vs glioma gr4 (glioblastoma)	-154.7	No	ns
glioma kadın vs oligodendroglioma	-43.29	No	ns
glioma kadın vs astrositom	-101.8	No	ns
glioma kadın vs oligoastrositom	-87.46	No	ns
glioma kadın vs oligodendroglioma gr2	-117.1	No	ns
glioma kadın vs oligodendroglioma gr3	116.6	No	ns
glioma kadın vs astrositom gr1	-175.0	No	ns
glioma kadın vs astrositom gr2	-57.94	No	ns
glioma kadın vs astrositom gr3	-163.2	No	ns
glioma kadın vs oligoastrositom gr2	-64.69	No	ns
glioma kadın vs oligoastrositom gr3	-128.4	No	ns
glioma kadın vs kontrol	-196.8	No	ns
glioma kadın vs kontrol erkek	-312.5	Yes	***
glioma kadın vs kontrol kadın	-77.31	No	ns
glioma gr1 vs glioma gr2	92.68	No	ns
glioma gr1 vs glioma gr3	127.6	No	ns
glioma gr1 vs glioma gr4 (glioblastoma)	20.37	No	ns
glioma gr1 vs oligodendroglioma	131.7	No	ns
glioma gr1 vs astrositom	73.20	No	ns
glioma gr1 vs oligoastrositom	87.57	No	ns
glioma gr1 vs oligodendroglioma gr2	57.92	No	ns
glioma gr1 vs oligodendroglioma gr3	291.7	No	ns
glioma gr1 vs astrositom gr1	0.0000	No	ns
glioma gr1 vs astrositom gr2	117.1	No	ns

EK 3. Meningiom. glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

glioma gr1 vs astrositom gr3	11.80	No	ns
glioma gr1 vs oligoastrositom gr2	110.3	No	ns
glioma gr1 vs oligoastrositom gr3	46.60	No	ns
glioma gr1 vs kontrol	-21.72	No	ns
glioma gr1 vs kontrol erkek	-137.5	No	ns
glioma gr1 vs kontrol kadın	97.72	No	ns
glioma gr2 vs glioma gr3	34.95	No	ns
glioma gr2 vs glioma gr4 (glioblastoma)	-72.31	No	ns
glioma gr2 vs oligodendroglioma	39.06	No	ns
glioma gr2 vs astrositom	-19.48	No	ns
glioma gr2 vs oligoastrositom	-5.105	No	ns
glioma gr2 vs oligodendroglioma gr2	-34.75	No	ns
glioma gr2 vs oligodendroglioma gr3	199.0	No	ns
glioma gr2 vs astrositom gr1	-92.68	No	ns
glioma gr2 vs astrositom gr2	24.41	No	ns
glioma gr2 vs astrositom gr3	-80.88	No	ns
glioma gr2 vs oligoastrositom gr2	17.66	No	ns
glioma gr2 vs oligoastrositom gr3	-46.08	No	ns
glioma gr2 vs kontrol	-114.4	No	ns
glioma gr2 vs kontrol erkek	-230.2	Yes	*
glioma gr2 vs kontrol kadın	5.045	No	ns
glioma gr3 vs glioma gr4 (glioblastoma)	-107.3	No	ns
glioma gr3 vs oligodendroglioma	4.112	No	ns
glioma gr3 vs astrositom	-54.43	No	ns
glioma gr3 vs oligoastrositom	-40.05	No	ns
glioma gr3 vs oligodendroglioma gr2	-69.70	No	ns
glioma gr3 vs oligodendroglioma gr3	164.0	No	ns
glioma gr3 vs astrositom gr1	-127.6	No	ns
glioma gr3 vs astrositom gr2	-10.54	No	ns
glioma gr3 vs astrositom gr3	-115.8	No	ns
glioma gr3 vs oligoastrositom gr2	-17.29	No	ns
glioma gr3 vs oligoastrositom gr3	-81.03	No	ns
glioma gr3 vs kontrol	-149.3	No	ns
glioma gr3 vs kontrol erkek	-265.1	No	ns
glioma gr3 vs kontrol kadın	-29.90	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs oligodendroglioma	111.4	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs astrositom	52.83	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs oligoastrositom	67.21	No	ns

EK 3. Meningiom, glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

glioma gr4 (glioblastoma) vs oligodendroglioma gr2	37.56	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs oligodendroglioma gr3	271.3	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs astrositom gr1	-20.37	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs astrositom gr2	96.72	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs astrositom gr3	-8.565	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs oligoastrositom gr2	89.97	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs oligoastrositom gr3	26.23	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs kontrol	-42.09	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs kontrol erkek	-157.9	No	ns
glioma gr4 (glioblastoma) vs kontrol kadın	77.36	No	ns
oligodendroglioma vs astrositom	-58.54	No	ns
oligodendroglioma vs oligoastrositom	-44.17	No	ns
oligodendroglioma vs oligodendroglioma gr2	-73.81	No	ns
oligodendroglioma vs oligodendroglioma gr3	159.9	No	ns
oligodendroglioma vs astrositom gr1	-131.7	No	ns
oligodendroglioma vs astrositom gr2	-14.65	No	ns
oligodendroglioma vs astrositom gr3	-119.9	No	ns
oligodendroglioma vs oligoastrositom gr2	-21.40	No	ns
oligodendroglioma vs oligoastrositom gr3	-85.14	No	ns
oligodendroglioma vs kontrol	-153.5	No	ns
oligodendroglioma vs kontrol erkek	-269.2	No	ns
oligodendroglioma vs kontrol kadın	-34.02	No	ns
astrositom vs oligoastrositom	14.37	No	ns
astrositom vs oligodendroglioma gr2	-15.28	No	ns
astrositom vs oligodendroglioma gr3	218.5	No	ns
astrositom vs astrositom gr1	-73.20	No	ns
astrositom vs astrositom gr2	43.88	No	ns
astrositom vs astrositom gr3	-61.40	No	ns
astrositom vs oligoastrositom gr2	37.13	No	ns
astrositom vs oligoastrositom gr3	-26.60	No	ns
astrositom vs kontrol	-94.92	No	ns
astrositom vs kontrol erkek	-210.7	No	ns
astrositom vs kontrol kadın	24.52	No	ns
oligoastrositom vs oligodendroglioma gr2	-29.65	No	ns
oligoastrositom vs oligodendroglioma gr3	204.1	No	ns
oligoastrositom vs astrositom gr1	-87.57	No	ns
oligoastrositom vs astrositom gr2	29.51	No	ns
oligoastrositom vs astrositom gr3	-75.77	No	ns
oligoastrositom vs oligoastrositom gr2	22.76	No	ns
oligoastrositom vs oligoastrositom gr3	-40.97	No	ns
oligoastrositom vs kontrol	-109.3	No	ns

EK 3. Meningiom. glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

oligoastrositom vs kontrol erkek	-225.1	No	ns
oligoastrositom vs kontrol kadın	10.15	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs oligodendroglioma gr3	233.7	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs astrositom gr1	-57.92	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs astrositom gr2	59.16	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs astrositom gr3	-46.12	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs oligoastrositom gr2	52.41	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs oligoastrositom gr3	-11.32	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs kontrol	-79.65	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs kontrol erkek	-195.4	No	ns
oligodendroglioma gr2 vs kontrol kadın	39.80	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs astrositom gr1	-291.7	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs astrositom gr2	-174.6	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs astrositom gr3	-279.9	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs oligoastrositom gr2	-181.3	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs oligoastrositom gr3	-245.1	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs kontrol	-313.4	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs kontrol erkek	-429.2	No	ns
oligodendroglioma gr3 vs kontrol kadın	-193.9	No	ns
astrositom gr1 vs astrositom gr2	117.1	No	ns
astrositom gr1 vs astrositom gr3	11.80	No	ns
astrositom gr1 vs oligoastrositom gr2	110.3	No	ns
astrositom gr1 vs oligoastrositom gr3	46.60	No	ns
astrositom gr1 vs kontrol	-21.72	No	ns
astrositom gr1 vs kontrol erkek	-137.5	No	ns
astrositom gr1 vs kontrol kadın	97.72	No	ns
astrositom gr2 vs astrositom gr3	-105.3	No	ns
astrositom gr2 vs oligoastrositom gr2	-6.750	No	ns
astrositom gr2 vs oligoastrositom gr3	-70.48	No	ns
astrositom gr2 vs kontrol	-138.8	No	ns
astrositom gr2 vs kontrol erkek	-254.6	No	ns
astrositom gr2 vs kontrol kadın	-19.36	No	ns
astrositom gr3 vs oligoastrositom gr2	98.53	No	ns
astrositom gr3 vs oligoastrositom gr3	34.80	No	ns
astrositom gr3 vs kontrol	-33.52	No	ns
astrositom gr3 vs kontrol erkek	-149.3	No	ns
astrositom gr3 vs kontrol kadın	85.92	No	ns
oligoastrositom gr2 vs oligoastrositom gr3	-63.73	No	ns
oligoastrositom gr2 vs kontrol	-132.1	No	ns
oligoastrositom gr2 vs kontrol erkek	-247.8	No	ns
oligoastrositom gr2 vs kontrol kadın	-12.61	No	ns
oligoastrositom gr3 vs kontrol	-68.32	No	ns

EK 3. Meningiom. glioma ve kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları (devamı)

oligoastroitom gr3 vs kontrol erkek	-184.1	No	ns
oligoastroitom gr3 vs kontrol kadın	51.12	No	ns
kontrol vs kontrol erkek	-115.8	No	ns
kontrol vs kontrol kadın	119.4	No	ns
kontrol erkek vs kontrol kadın	235.2	Yes	***

EK 4. D'Agostino & Pearson omnibus normalite testi sonuçları

	K2	P value	Passed normality test ($\alpha=0.05$)?
meningiom	38.82	P<0.0001	No
meningiom erkek	14.37	0.0008	No
meningiom kadın	33.81	P<0.0001	No
meningiom gr1	39.00	P<0.0001	No
meningiom gr2	6.036	0.0489	No
meningiom gr3			
glioma	61.21	P<0.0001	No
glioma erkek	41.89	P<0.0001	No
glioma kadın	21.66	P<0.0001	No
glioma gr1	N too small		
glioma gr2	20.88	P<0.0001	No
glioma gr3	3.985	0.1364	Yes
glioma gr4 (glioblastoma)	26.23	P<0.0001	No
oligodendroglioma	6.835	0.0328	No
astrostitom	18.49	P<0.0001	No
oligoastrostitom	7.948	0.0188	No
oligodendroglioma gr2	2.377	0.3047	Yes
oligodendroglioma gr3	N too small		
astrostitom gr1	N too small		
astrostitom gr2	13.72	0.0010	No
astrostitom gr3	N too small		
oligoastrostitom gr2	3.013	0.2217	Yes
oligoastrostitom gr3	N too small		
kontrol	136.1	P<0.0001	No
kontrol erkek	17.73	0.0001	No
kontrol kadın	78.57	P<0.0001	No

EK 5. Meningiom, glioma ve tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin Kruskal-Wallis Testi ve Dunn's Multiple Comparison Testi sonuçları

Kruskal-Wallis test			
P value	0,0002		
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation		
P value summary	***		
Do the medians vary signif. (P < 0.05)	Yes		
Number of groups	4		
Kruskal-Wallis statistic	19		

	Difference in rank sum	Significant? P < 0.05?	Summary
Dunn's Multiple Comparison Test			
meningiom vs menigiom kontrol	-48	Yes	*
meningiom vs glioma	-21	No	ns
meningiom vs glioma kontrol	-64	Yes	***
menigiom kontrol vs glioma	27	No	ns
menigiom kontrol vs glioma kontrol	-16	No	ns
glioma vs glioma kontrol	-43	Yes	*

EK 6. Meningiom için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları

Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
E	54	13.95
E	76	27.54
E	49	1.64
E	38	25.61
E	59	15.00
E	66	12.53
E	34	15.19
E	30	17.74
E	58	14.25
E	50	17.62
E	66	18.60
E	66	24.50
E	53	12.55
E	55	25.02
E	61	15.57
E	41	9.12
E	51	16.37
E	20	19.03
E	70	28.30
E	80	30.34
E	25	15.20
E	81	2.77
E	32	13.35
E	44	14.12
E	87	24.04
E	68	21.93
E	33	23.57
K	42	5.18
K	28	3.86
K	38	10.49
K	23	18.59
K	43	14.98
K	27	9.84
K	37	14.56
K	54	76.59
K	27	18.07
K	73	6.74
K	54	4.47
K	54	30.17
K	70	27.57

EK 6. Meningiom için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
K	48	11.92
K	37	4.93
K	39	17.84
K	37	48.49
K	84	23.78
K	35	9.07
K	32	35.93
K	35	23.24
K	57	6.12
K	48	6.01
K	41	7.37
K	6	8.79
K	63	68.70
K	48	17.35
K	56	21.02
K	88	4.38
K	69	8.04
K	28	5.65
K	63	28.10
K	52	31.98
K	47	7.54
K	46	29.74
K	25	11.73
K	63	51.61
K	57	30.00
K	83	3.24
K	24	14.28
K	41	30.21
K	75	15.37
K	46	17.83
K	37	13.93
K	50	7.99
K	27	18.64
K	49	6.43
K	45	4.28
K	49	11.62
K	30	2.86
K	47	12.01
K	49	6.78

EK 6. Meningiom için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
K	37	26.05
K	67	3.91
K	51	60.16
K	59	37.72

EK 7.Glioma için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları

Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
E	49	1.64
E	30	4.21
E	66	24.50
E	59	11.14
E	53	12.55
E	34	15.19
E	81	2.77
E	65	9.66
E	42	3.56
E	55	25.02
E	36	15.61
E	57	24.22
E	30	17.74
E	50	47.66
E	76	27.54
E	61	35.94
E	80	30.34
E	34	15.54
E	50	17.62
E	39	42.79
E	87	24.04
E	44	14.12
E	65	9.92
E	26	15.54
E	60	16.99
E	47	31.73
E	50	18.09
E	75	11.58
E	80	6.19
E	54	13.95
E	61	15.57
E	34	9.51
E	42	3.82
E	57	33.43
E	20	19.03
E	54	22.44
E	56	25.82

EK 7.Glioma için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
E	40	22.58
E	20	20.55
E	45	15.75
E	51	16.37
E	36	8.38
E	36	23.59
E	34	17.28
E	29	18.55
E	78	22.73
E	31	8.22
E	83	22.46
E	48	12.65
E	68	21.93
E	66	13.92
E	29	25.76
E	33	19.12
E	40	10.12
E	17	19.52
E	35	5.86
E	33	23.57
E	52	19.71
E	17	19.57
E	47	24.75
E	44	9.34
E	45	26.81
E	27	8.36
E	78	9.74
E	50	19.43
E	45	22.09
E	70	28.30
E	33	21.24
E	39	14.12
K	40	24.20
K	42	26.32
K	81	35.91
K	74	19.69
K	48	26.59
K	62	15.16
K	46	78.90

EK 7.Glioma için tümör tipine özgü cinsiyet uyumlu ikincil kontrol örneklerinin D vitamini konsantrasyonları (devamı)

Cinsiyet	Yaş	25(OH)D3 [ng/ml]
K	53	28.60
K	60	9.41
K	44	15.60
K	45	4.28
K	49	6.28
K	45	15.96
K	60	13.75
K	33	4.03
K	29	22.87
K	49	20.01
K	20	5.15
K	55	5.83
K	46	21.17
K	35	11.09
K	37	15.09
K	43	5.25
K	65	26.70
K	43	6.08
K	63	28.10
K	41	3.35
K	33	4.36
K	27	16.86
K	63	26.80
K	46	23.85
K	32	7.83
K	41	30.21
K	62	64.09
K	54	17.16
K	65	14.29

8. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Zeynep Zülfiye	Soyadı	YILDIRIM
Doğum Yeri	Zwolle – Hollanda	Doğum Tarihi	12-11-1989
Uyruğu	T .C.	TC Kimlik No	18494249898
E-mail	zeynep.yildirim@acibadem.edu.tr	Tel	554-2187502

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Acibadem Üniversitesi Biyokimya ve Moleküler Biyoloji	2014
Lisans	Marmara Üniversitesi Fen – Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2011
Önlisans	Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Laborant ve Veteriner Sağlık	2012
Lise	TED İstanbul Koleji Vakfı Özel Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
Flemenkçe	Orta	Çok iyi	Orta
Türkçe	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #							
YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
72,5							

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	69		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer