



T.C

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNDE 25 (OH) HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Şadi BALLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hedef ÖZGÜN

AYDIN-2016

T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE
25 (OH) HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Şadi BALLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hedef ÖZGÜN

AYDIN-2016

TEŞEKKÜRLER

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, bilgi, birikim ve deneyimleri yanı sıra hayat tecrübelerini esirgmeden bana aktaran değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Pars TUNÇYÜREK olmak üzere, Prof. Dr. M. Hakan ÇEVİKEL, Prof. Dr. Ahmet Ender DEMİRKIRAN, Prof. Dr. Şükrü BOYLU, Prof. Dr. Ali Doğan BOZDAĞ, Doç. Dr. Hakan ERPEK, Doç. Dr. Aykut SOYDER, Yrd. Doç. Dr. Eyüp Murat YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Erdem Barış CARTI'ya,

Çalışmalarında, tez hazırlığımda gereken yardım ve özeni esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Hedef ÖZGÜN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım ile hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi asistanlık sürecim ve tez çalışmamda da sonsuz destekçim olan, zorlu ihtisas yıllarımızda omuz omuza mücadele ettiğimiz, her zaman gurur duyduğum meslektaşım ve eşim Dr. Gonca Ballı'ya, ailemizin en renkli, en keyifli, en olgun ve anlayışlı olmakla birlikte en küçüğü olan aslan oğlum Doruk Ballı'ya,

Öncelikle doktor ardından cerrah olmamda sonuna kadar mücadele eden, varlığıyla beni daha da güçlendiren babama, bir bütün olarak ilk günden bugünlere gelmemde yapıcı ve destekleyici yönüyle her zaman sıcaklığını hissettiğim canım anneme sonsuz SAYGI VE SEVGİLERİMLE...

Dr. Şadi BALLI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ:.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ:	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ:.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Meme Anatomisi	3
2.1.1.1 Memenin Vasküler Yapısı:	4
2.1.1.1. a. Arteriyel Dolaşım:	4
2.1.1.1. b.Venöz Dolaşım:	5
2.1.1.1. c. Sinirler:	6
2.1.1.1. d. Memenin Lenfatikleri:	7
2.1.2. Meme Fizyolojisi.....	9
2.1.3. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	10
2.1.4. Klinik.....	10
2.1.4.1. Risk Faktörleri	11
2.1.5. Meme Kanseri Evreleme	12
2.1.6. Tedavi	15
2.1.6.1. Cerrahi Tedavi	15
2.1.6.1.1. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)	16
2.1.6.1.2. Basit Mastektomi (BM)	16
2.1.6.1.3. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)	17
2.1.6.2. Endokrin Tedavi:	18
2.1.6. 3. Kemoterapi:	19
2.2. D Vitamini	20
2.2.1. D Vitamininin Tanımı	20
2.2.2. D Vitamininin Genel Özellikleri	21
2.2.3. D Vitamininin Oluşumuna Etki Eden Faktörler	21
2.2.3.1. Yaşanılan Bölgenin Enlemi	21
2.2.3.2. Yaşanılan Bölgeye Gelen Güneş Açısı (Zenith Açısı)	22

2.2.3.3. Güneşlenme saati ve süresi.....	22
2.2.3.4. Deri pigmenti (Melanin).....	22
2.2.3.5. Cilde Sürülen Güneş Koruyucu Kremlerin Etkisi	23
2.2.3.6. Beden Kitle İndeksi	23
2.2.4. D Vitamini Oluşumu	23
2.2.4.1. Kolekalsiferol	24
2.2.4.2. Ergokalsiferol	24
2.2.5. D Vitamininin Oluşum Mekanizması.....	24
2.2.6. Kandaki D Vitamini Miktarı	26
2.2.7. D Vitamininin Etki Mekanizması.....	27
2.2.7.1. D Vitamininin Genomik Etki Mekanizması.....	27
2.2.7.2. D Vitamininin Non-Genomik Etki Mekanizması.....	29
2.2.8. D vitamini ve Kanser.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışma Şekli.....	33
3.2. Vaka Seçimi.....	33
3.3. İstatistiksel Yöntemler:.....	33
3.4. Numunelerin Toplanması ve Saklanması	34
3.5. Biyokimyasal Analizler	34
3.5.1. 25-(OH)D3 Düzeyi Tayini	35
4. BULGULAR:	36
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	47
ÖZET	48
ABSTRACT	50
KAYNAKLAR.....	52

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ER	: Estrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü (),
BRCA1 ve BRCA2	: Breast Cancer Susceptibility Gene
A.J.C.C	: American Joint Committe on Cancer
U.I.C.C	: Union International Cancer Centre
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
BM	: Basit Mastektomi ()
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi ()
DBP	: (D-binding protein;)
VDR	: Vitamin D Reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Meme anatomisi	4
Şekil 2. Memenin arterleri	5
Şekil 3. Memenin venleri	6
Şekil 4. Memenin innervasyonu	7
Şekil 5. Memenin lenfatik drenajı	8
Şekil-6. Mevsimsel serum 25(OH) D seviyeleri(82).....	22
Şekil-7. D Vitamini Oluşumu ve Etki Mekanizması.....	25
Şekil-8 D Vitamini Oluşumu ve Transkripsiyona Etkisi(82)	29
Şekil 9. Vitamin D düzeyi ile lenf nodu yayılımı arasındaki ilişkinin incelenmesi.	39
Şekil 10. Vitamin D düzeyi ile evreleme arasındaki ilişkinin incelenmesi.	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. AJCC T Klasifikasyonu	13
Tablo II. AJCC N Klasifikasyonu	13
Tablo III. AJCC M Klasifikasyonu	13
Tablo IV. TNM sınıflamasına göre meme kanseri evreleri	14
Tablo V. UICC Patolojik Sınıflandırma(2008)(57).....	14
Tablo VI. D vitamini Metabolitlerinin Normal Değerleri(83)	26
Tablo VII. Serum 25(OH)D değerinin yorumu (84)	27
Tablo VIII. Hastaların Demografik Özellikleri	36
Tablo IX. Hastaların Tümör Boyutu, Lenf Nodu ve Evreleme Açısından Değerlendirmesi	38
Tablo X. D Vitamini Düzeyi Le Grade, Subtipi ve Multisentrisme.....	41

1.GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık saptanan kanser türüdür. Akciğer kanserinden sonra kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenlerinden ikinci sırayı oluşturmaktadır(1-3). Yüksek gelirli ülkelerde önemli bir Halk Sağlığı sorunu olan meme kanseri, düşük gelirli ülkelerde de yaşam süresinin uzaması ve batılı yaşam biçiminin benimsenmesi sonucu insidansı artmaktadır (4-6). Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen kanserlerin %16'sından sorumlu olup, yeni tanı alan vakaların %23'ünü oluşturmaktadır (6). İnsidansın en fazla olduğu ülkeler Kuzey Amerika, Avrupa'nın büyük bölümü, Avustralya ve Latin Amerika'dır(5,7). Dünya genelinde ortalama insidans hızı 100 binde 38-40 iken Türkiye'de 100 binde 40.7 olup; İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi Batı ülkelerinden düşüktür (3,8).

Meme kanserinin prognozunu etkileyen en önemli faktörler aile öyküsü, çift taraflı tutulum, Estrojen Reseptörü(ER), Progesteron Reseptörü(PR), histoloji, diferansiyasyon, proliferatif indeks, yaş, cinsiyet, evre, aksiller lenf nodu tutulumu ve beslenme şeklinde sıralayabiliriz (9-11). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, meme kanserinin önlenmesi ve prognozun düzeltilmesi için beslenme ve diyet gibi risk faktörlerinin düzenlenmesine yer vermektedir (4,7). Bazı çalışmalarda meyve ve sebzeden zengin bir diyetin meme kanseri riskini azalttığı, prognozu iyileştirdiğini belirtilmiştir. Geniş çaplı yapılan meta analiz çalışmalarda, sebzeden zengin bir diyetin riski %25, meyve ağırlıklı bir diyetin riski %6 oranında azalttığı belirtilmiştir (12-14).

D vitamini yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen en eski bilinen hormonlardan birisidir. D vitaminine ait reseptörler, T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliğinin sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp aynı zamanda pro-apoptotik, antienflamatuar ve immün-modulatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (15-17). Geniş çaplı yapılan epidemiyolojik araştırmalarda düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı ayrıca diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu da bildirilmiştir. Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu değişik araştırmalarla kanıtlanmıştır. Oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı ve tiplerinde farklılıklar

görülebilmektedir. D vitamini desteği sağlananlarda meme kanseri riski düşük bulunmuş iken, kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlar farklılık arz etmektedir(18-20). Post-menapozal kadında sadece D vitamini veya Ca desteği sağlananlara göre tüm kanser sıklığında % 77 oranında azalma saptanmıştır. Sonuç olarak vitamin D ve kanser sıklığını inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyonun olduğuna işaret etmektedir. Çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan bölgelerde serum D vitamini düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğine işaret etmekle birlikte, serum D vitamini düzeyinin normal olduğu bölgelerde D vitamininin kanser insidansı üzerine olan faydası belirsizdir (20-22).

Çalışmamızda meme kanserli olgularda D vitamini düzeyleri ile prognostik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu şekilde adjuvan tedavinin ve cerrahinin önceden kolaylıkla belirlenebilecek olan bu prognostik faktöre göre planlanmasının avantajlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

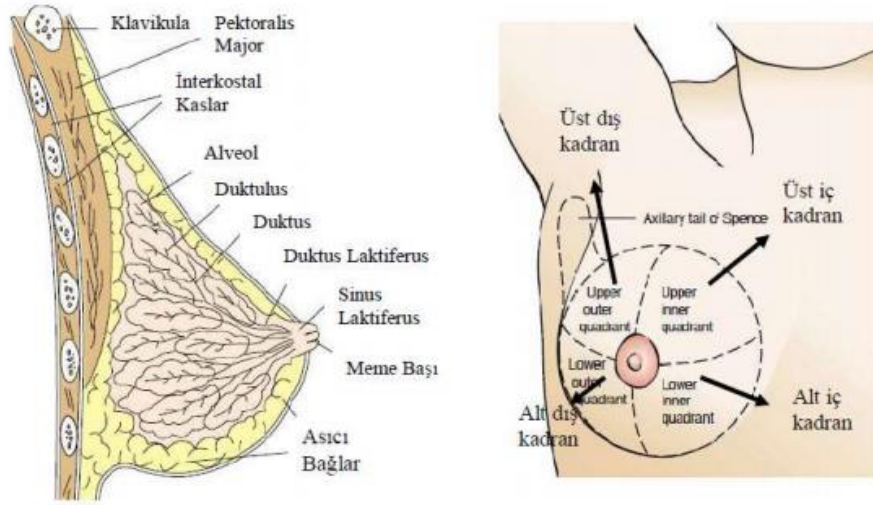
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, tüm kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada iken kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. ABD’de 2008 verilerine bakıldığında meme kanseri yıllık görülme sıklığı 190 bin olduğu görülmektedir. ABD verilerine göre yıllık kanser insidansı 1,5 milyon, kansere bağlı ölüm rakamının ise 500 bin civarında olduğu açıklanmıştır. Meme kanserine bağlı ölümler ise tüm kanser ölümleri arasında 3. sırada yer almaktadır. Ömür boyu kadınlarda meme kanseri görülme riski ortalama %12 ve ölüm riski %5’tir(23).

2.1.1. Meme Anatomisi

Meme reproduktif sistemin fonksiyonel yönden bir parçası olmakla beraber yapı ve gelişim açısından deriye bağlı bir çeşit apokrin bezdir. Meme üç temel yapıdan oluşur; cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusudur. Erişkin kadın memesi ikinci kaburga ile altıncı kaburga arasına yerleşmiştir. Medial sınırı sternum kenarında, lateral sınırı orta ve ön aksiller hattadır. Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır. Cooper ligamentleri cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan ve meme dokusunu septalara ayıran fibröz bantlardır. Cooper ligamentlerinin klinik önemi; malign tümörlerle infiltrate olması ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olmasıdır (Portakal kabuğu görünümü, peau D’orange) (24-27) (Şekil 1).



Şekil 1. Meme anatomisi

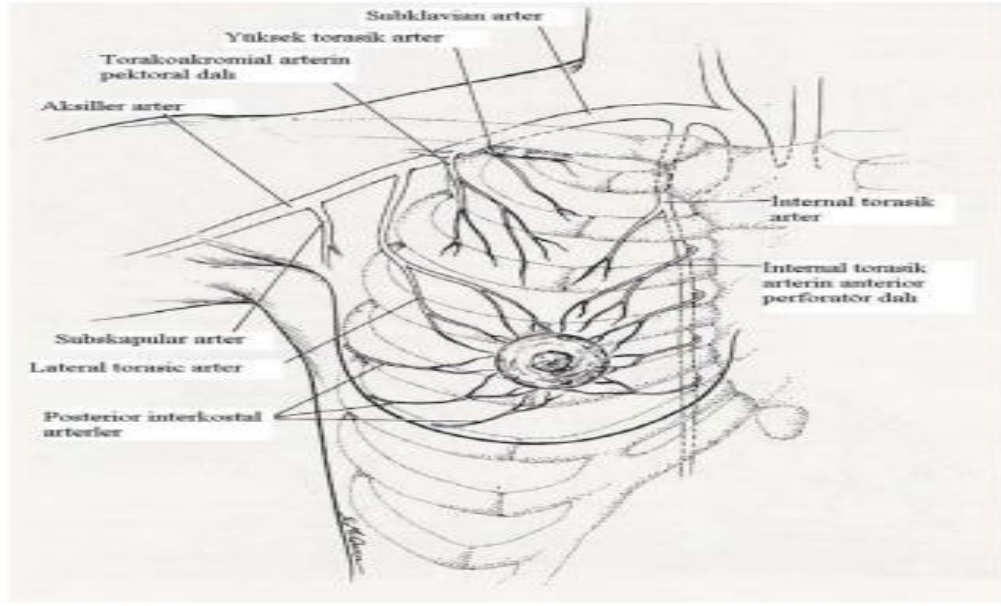
2.1.1.1 Memenin Vasküler Yapısı:

2.1.1.1. a. Arteriyel Dolaşım:

Üç kaynaktan gelir;

- 1.İnternal torasik arterin anterior perforan dalları; bunlar memenin en büyük damarlarıdır.
- 2.Torasik aortadan çıkan posterior interkostal arter dalları
- 3.Aksiller arteden gelen dallar

Memenin yaklaşık olarak %60'ını internal torasik arter, %30'unu lateral torasik arter besler. Ancak tüm arterler arasında yaygın anastomoz vardır(24-27)(Şekil 2).



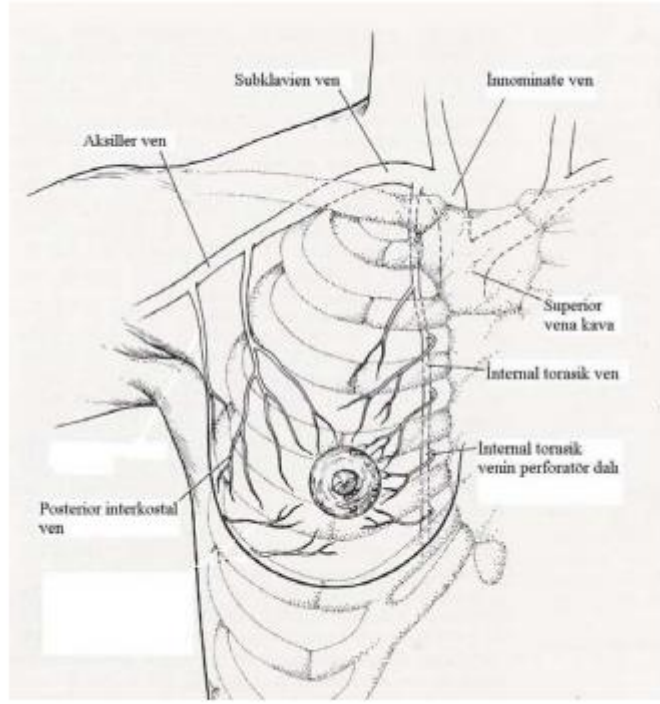
Şekil 2. Memenin arterleri

2.1.1.1. b. Venöz Dolaşım:

Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğrudur. Meme başı çevresinde venler anastomoz çemberi “circulus venozus” u oluştururlar.

1. İnternal torasik venin perforan dalları
2. Aksiller vene dökülen dallar
3. İnterkostal venler→vertebral venöz pleksuslar →vertebra metastazları

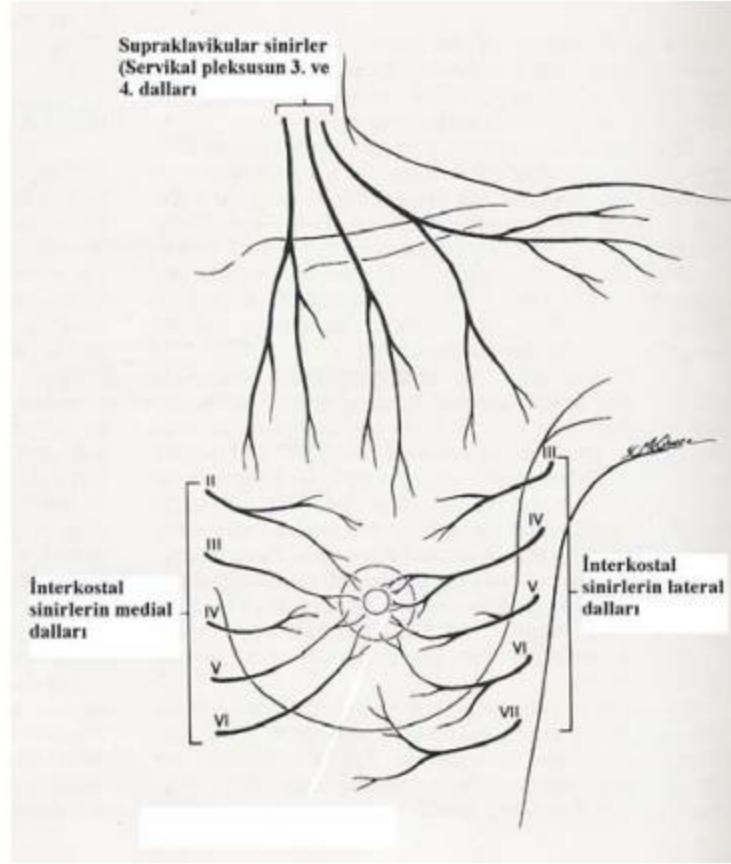
Batson'un teorisine göre kaydedilen bu ilişki sonucunda, içinde kapakçık olmayan sistemde, basıncında düşük olması nedeniyle, retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik elemanlar vertebralarda metastaza neden olabilirler (24-27) (Şekil 3).



Şekil 3. Memenin venleri

2.1.1.1. c. Sinirler:

Memenin duysal innervasyonu başlıca interkostal sinirler ile sağlanır. Ameliyat sırasında özellikle dikkat edilecek sinir m. serratus anterior'u inerve eden n.toracicus longus'tur(Bell siniri). Aksiller diseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi m. serratus anterior felcine ve "skapula alata" durumunun ortaya çıkmasına neden olur (28,29)(Şekil 4).



Şekil 4. Memenin innervasyonu

2.1.1.1. d. Memenin Lenfatikleri:

Memenin lenfatik drenajı başlıca üç yoldan olur.

1. Aksiller lenf nodları; meme lenf akımının %75-97'si aksiller lenf nodlarına olmaktadır.

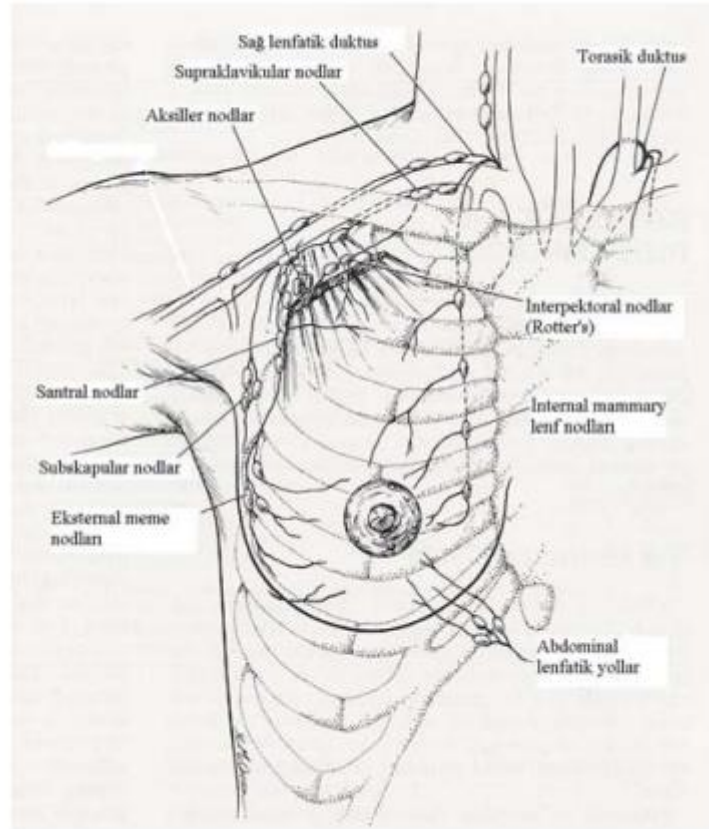
2. Parasternal lenf nodları; memenin toplam lenfatik akımının %3-25'ini alır.

3. Posterior interkostal lenf nodları

Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu, vücut yüzeyindeki subepitelyal lenfatik pleksusun devamıdır. Kapak içermeyen bu lenfatikler subdermal lenfatiklerle birleşerek Sappey'in subareolar pleksusuna ulaşır. Subareolar pleksus meme başı ve areolanın lenfatiklerini alıp vertikal lenfatik damarlara katılır. Lenf sıvısı yüzeysel pleksustan derin pleksusa ve laktiferöz kanalların lenfatikleri yolu ile subareolar pleksustan

perilobüler ve derin subkutanöz pleksusa tek yönlü akar. Memenin lenfatik akımının ancak %3 kadarı internal mammarian lenf nodlarına doğru olmakta, %97'si ise aksiller lenf nodlarına olmaktadır(30).

Lenf bezi metastazı varlığında lenfatik akımın fizyolojik yolunda tıkanma olabilir ve alternatif yollar önem kazanabilir. Bu alternatif yollar; karşı taraf internal mammarian lenf nodlarına, derin substernal ya da yüzeysel parasternal geçiş, lateral interkostal ve mediastinal drenaj, m.rectus abdominis boyunca subdiafragmatik pleksuslara geçiştir(Gerato yolu). Gerato yolu ile karaciğere ve retroperitoneal lenf nodlarına direkt yayılım olabilir (30) (Şekil 5).



Şelik 5. Memenin lenfatik drenajı

2.1.2. Meme Fizyolojisi

Meme bezi; parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir. Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silendirik epitelyum ile döşelidir. Lümen epitelinin altında myoepitel hücre bulunur. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silendirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler. Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohumoral kontrolündedir(31-35). Östrojenin meme üzerine etkisi stoplazma ve çekirdekteki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır. Prolaktin olmadan östrojenin meme gelişimini başlatamayacağı düşünülmektedir. Laktasyon için prolaktin mutlaka gereklidir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını baskılar. Placenta çıktıktan sonra progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Östrojen meme epitel, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir(33-35). Progesteronun memeye tek başına etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjistik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda, lobulus ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder. Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobulus ve asinüs gelişimini uyarır. Süt salınımını ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder. Menstruasyonu takip eden endometriyal proliferatif fazda meme stroması yoğun ve ödemlidir. Lobüller yalındır, mitozla rastlanmaz ve salgılama yoktur. Endometriyal salgılama fazında meme lobüllerinin hem büyüklüğü hem de sayısı artar. Menstruasyonun başlaması ile epitel dejenerasyonu ve döküntüsü ortaya çıkar. Menarşla başlayan bu değişiklikler artarak ya da azalarak menopoza kadar devam eder. İlerleyen yaşla beraber meme glandüler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menopozla beraber bu kayıp hızla artar bununla birlikte atrofi, dejenerasyon ve hiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini yağ dokusu alır(35).

2.1.3. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri batı ülkelerinde daha yüksek oranda görülmektedir. İngiltere ile İskandinav ülkelerinde ve ABD’de insidans birbirlerine benzemektedir. Japonya gibi Doğu ülkelerinde ve Afrika’da hastalığın insidansı daha düşük oranda görülmektedir. Türkiye’de ise Kanseri Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre 2004-2006 yıllarında toplam 6597 yeni hastalık tespit edilirken insidansı 35.8/100 bin olarak hesaplanmıştır ve kadınlarda en sık görülen kanser türüdür(36). Hastalıkta görülen bu sıklık artışı mortaliteye aynı oranda yansımamaktadır. Hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmada etkili faktörler arasında riskli hastaların saptanması ve önlemler alınması, tarama programlarının ülkelerin sağlık politikalarına girmesi ile erken tanının sağlanması ve tedavi yöntemlerinin etkinliğinin belirli ölçüde artmış olması sayılabilir. Meme kanserinde erken tanı ve etkin tedavi ile hastaların yaşam süresi uzamaktadır. Böylece meme kanseri tedavisi sonrası yaşam kalitesini koruma, geliştirme ve sürdürme önemli hale gelmiştir(37,38). Meme kanserinin gelişmesinde kişiden kişiye farklılık gösteren pek çok risk faktörünün (genetik, çevresel, sosyo-biyolojik ve psikolojik etkenler v.b) etkili olduğu kabul edilmektedir. Amerikan Kanseri Derneği’nin yaptığı bir araştırmada, meme kanseri teşhisi konulan kadınlardan %75’inin yüksek risk grubunda yer almadığı ve aslında tüm kadınların meme kanseri riski taşıdığı belirtilmiştir(39-41).

Meme kanserinin oluşumuna yol açan ya da oluşumunu hızlandıran birçok etken ileri sürülmektedir. Bu etkenlerle kanser arasındaki ilişki, bazılarında belirgin biçimde ortaya konurken bazılarında hala tartışma devam etmektedir(41,42). Meme kanserinin nedeni tam bilinmese de literatürde menopoza sonrası kadınlarda normalden fazla kilo artışı, aşırı yağlı beslenme, alkol tüketimi, overler ve diğer salgı bezlerinde fonksiyon bozukluğu ve çevresel etkenlerin insidansı arttıran nedenler arasında yer aldığı bildirilmektedir (40,42,43). Meme kanserinin tanısının erken konması ve etkin tedavinin uygulanması sonucu hastaların yaşam süresi uzamıştır. Bu nedenle diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinin erken tanısı ile tedavi sonrası yaşam kalitesini koruma, geliştirme ve sürdürme önemli hale gelmiştir(37,38).

2.1.4. Klinik

Dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturan meme kanserinin klinik davranışı, temel yapısı, tedavi prensipleri yıllar içinde ana hatları ile belirlenmiş olmakla

birlikte günümüzde hâlâ pekçok yönü ile araştırılması devam etmektedir. Meme kanserinde mortaliteyi azaltmanın en iyi yolu, diğer kanser türlerinde de olduğu gibi erken tanı ve tedavidir. Yapılan bir çalışmada, kanserin tarama sonucu tespit edilebilir zaman ile klinik bulgu verdiği zaman arasındaki sürenin 1.8 ile 6.9 yıl olduğu saptanmıştır. Erken tanı mortaliteyi azalttığı gibi uygun olgularda meme koruyucu cerrahi yapılmasına da olanak sağlar(44,45).

2.1.4.1. Risk Faktörleri

1. Aile öyküsü (Birinci derece aile bireylerinde meme kanseri olması)
2. Erken menarş
3. Geç menapoz
4. Nulliparite; ilk doğumu 35 yaş üzerinde yapma
5. Yaşam biçimi; yağdan zengin diyet riski arttırırken, lifden zengin diyet riski azaltır.
6. Boyun ve göğüs bölgesine başka nedenlerle radyasyona maruz kalınması (RT, atom bombası)(31).
7. Diğer memede daha önce meme kanseri olması (riski %25 arttırmaktadır)
8. Selim meme tümörlerinden fibrovasküler papillomda hafif, atipik hiperplazide
beş kat artmış risk bulunmaktadır.
9. BRCA1 ve BRCA2 (Breast Cancer Suspectibility Gene) gen mutasyonu
10. Başka nedenlerden dolayı hormon replasman tedavisi almış olması
11. Başka kanser öyküsü olması (endometrium, kolon, over)

2.1.5. Meme Kanserinde Evreleme

Kanserin evrelemesi bireysel tedavi programını oluşturmak, prognozu belirlemek ve farklı tedavi yaklaşımlarından elde edilen sonuçları karşılaştırmak için yapılmaktadır. Evreleme iki türlü yapılır. Klinik muayene bulguları ve/veya radyolojik görüntüleme sonucu elde edilen bulgulara göre yapılan klinik evreleme yanı sıra asıl prognoz ve tedavi yönlendiricisi olan cerrahi olarak çıkarılan tümör dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası yapılan patolojik evrelemedir. A.J.C.C.(American Joint Committee on Cancer)'in biçimlendirdiği TNM sınıflandırması (**Tablo I IV**) veya U.I.C.C.(Union International Cancer Centre)'in biçimlendirdiği patolojik evreleme (**Tablo V**) kullanılarak yapılır. Bu sınıflandırmada T; primer tümörün en geniş çapını, N; bölgesel lenf nodu tutulumunu ve M; metastazı varlığını işaret etmektedir. Daha önceden tanımlanmış kriterlere göre bu üç özellik belirlenip kombine edilerek, tümör için TNM evresi hesaplanır. Tümörün büyüklüğü, bölgesel lenf bezlerindeki metastaz varlığı ve uzak organ metastaz varlığı ile ilgili veriler doğrultusunda ameliyat sonrası adjuvan tedavileri planlamak, tedavinin başarısını değerlendirmek ve prognozu belirlemek amacı ile evreleme yapılmaktadır. Meme kanseri genel olarak 3 evreye ayrılmaktadır.

1. Erken evre(evre I ve II)
2. Lokal ileri evre (evre III)
3. Metastatik evre (evre IV)(58).

Tablo I. AJCC T Klasifikasyonu

Tx Değerlendirilemeyen primer tümör
To Primer tümöre ait bulgu yok.
Tis Karsinoma <i>in situ</i>
Tis (DKİS) Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS) Lobuler karsinoma in situ
Tis (Paget) Meme basının paget hastalığı (Primer baska tümör yok)
T1 En büyük çapı ≤ 2 cm tümör
T1mic En büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a Tümör çapı >0.1 cm, ancak ≤ 0.5 cm
T1b Tümör çapı >0.5 , ancak ≤ 1 cm
T1c Tümör çapı >1 cm, ancak ≤ 2 cm
T2 Tümör çapı >2 cm, ancak ≤ 5 cm
T3 Tümör çapı >5 cm
T4 Aşağıdaki belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör
T4a Pektoralis majör kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
T4c T4a ve T4b
T4d Enflamatuvar karsinom

Tablo II. AJCC N Klasifikasyonu

Nx Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
No Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2 Komsu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve/veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dısı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N2a Komsu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı+aksiller lenf nodu metastazı
N3 Klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dısı) görülebilen ipsilateral intramammaryan (İM) nodal metastaz+ aksiller lenf nodu metastazı
N4 Supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo III. AJCC M Klasifikasyonu

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

Tablo IV. TNM sınıflamasına göre meme kanseri evreleri

Evre	T	N	M
Evre0	Tis	N0	M0
Evre I	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T1-4	N3	M0
Evre IV	T1-4	N0-3	M1

Tablo V UICC Patolojik Sınıflandırma(2008)(57)

PATOLOJİK SINIFLANDIRMA
pNx Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pNo Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pNo(i-) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK(-)
pNo(i+) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK(+) ancak tümör infiltrasyon alanı ≤0.2 mm
pNo (mol-) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR(-)
pNo (mol+) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR(+)
pN1
pNmi Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı > 0.2mm, ≤2.0 mm
pN1 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN1a 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
pN1b Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN1c 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN2 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik+radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a 4-9 Aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2mm
pN2b Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik+radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı +3'ten fazla lenf nodu metastazı
pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3b Klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla lenf nodu metastazı
pN3c Supraklaviküler lenf nodu metastazı

2.1.6. Tedavi

Günümüzde meme kanserli hastaların çoğu erken dönemde saptanıp etkinliği kanıtlanmış bölgesel ve sistemik tedavilerden yarar görmektedir. Meme kanseri tedavisinde amaç evrelemeyi iyi yaparak buna bağlı doğru ve etkin adjuvan tedaviyi vermek ayrıca kanserin bölgesel ve uzak kontrolünü sağlamaktır. Diğer amaç ise cerrahi sonrası olabilecek en iyi kozmetik sonucu elde etmek ve hastanın gerek hastalığa gerekse tedavilere bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar sonrasında rehabilitasyonu ve kaliteli yaşamı sağlamaktır (59,60). Meme kanseri tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemli hale gelmiştir. Tedavide; meme cerrahı, plastik cerrah, radyasyon onkoloğu, tıbbi onkolog, radyolog ve patoloji uzmanının ortak hareket etmeleri gerekmektedir (59-61).

2.1.6.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin güncel cerrahi tedavisi, hastalıklı organın kısmen veya tamamen çıkarılmasına ilave olarak aksiller diseksiyon esasına dayanır. Bu yaklaşımla hem hastalığın bölgesel tedavisi hemde tümörün tiplendirilmesi ve evrelendirilmesi yapılabilmektedir. Çünkü hastanın prognozu tanı sırasındaki hastalığın evresine bağlıdır. Adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığının kararı buna göre belirlenir. Hastalığın cerrahi tedavisinin daha etkin yapılabilmesi için klinik olarak erken evrede yakalanmış olması gerekmektedir. Primer tümöre yönelik cerrahi girişimler iki çeşittir (58-60).

Meme koruyucu cerrahi

- Lumpektomi
- Tümörektomi
- Kadranektomi

Mastektomi

- Basit mastektomi
- Radikal mastektomi
- Modifiye radikal mastektomi(MRM)

Aksillaya yapılan girişimler

- Hiç girişim yapılmaması
- Sadece sentinel lenf nodu biyopsisi
- Aksiller örnekleme (4 nod örnekleme, seviye I diseksiyon)
- Seviye I-II aksiller diseksiyon
- Seviye I-II-III aksiller diseksiyon(60-62)

2.1.6.1.1. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Fischer'in 1970'li yıllarda sunduğu meme kanserinin sadece lokal değil aynı zamanda sistemik bir hastalık sayılması gerektiği kuramının günümüzde kabul görmesi ve kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi gibi adjuvan tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile meme kanserine cerrahi yaklaşım köklü bir şekilde değişmiştir. Sistemik tedavinin ağırlıklı olduğu meme koruyucu girişimler de hız kazanmıştır (63).

MKC tedavisi giderek artan biçimde evre 1 ve 2 meme tümörlü hastalar için yapılmaktadır. Bu nedenle tümör boyutu 5 cm ve daha küçük olan hastalarda MKC tercih edildiği görülmektedir. Etkin tarama ve hastalığa duyarlılığın artması ile meme kanserli hastaların %75'ine evre 1 ile 2'de tanı konulmaktadır ve hastaların 2/3'ünde koltuk altı lenf nodunun negatif olduğu görülmektedir. Bu durumda meme kanserli hastaların çoğunda MKC uygulanmaktadır (63).

MKC, tümör ile birlikte çevresindeki bir kısım sağlam meme dokusunun çıkartılmasını (lumpektomi, tümörektomi, kadranektomi) ve buna gerektiği durumlarda aksiller girişimin de yapılmasını (biyopsi, standart diseksiyon) içerir. Memenin büyük bir bölümünün korunmasına ve iyi bir kozmetik sonuç elde edilmesine olanak sağlayan MKC, erken evre meme kanserinin tedavisinde sıklıkla tercih edilir. Bu tedavinin bir parçası olarak mutlaka kalan meme dokusuna radyoterapi uygulanmalıdır(60,63).

2.1.6.1.2. Basit Mastektomi (BM)

Basit mastektomide meme dokusunun tamamı ile pektoral kasın fasyasının da spesmen içerisinde kalacağı şekilde çıkarılmaktadır. BM'nin amacı yapıldığı tarafta hiç

meme dokusu bırakmamaktır. Bu ameliyat şekli dünyanın birçok ülkesinde halen meme kanseri tedavisinde standart girişim olarak kabul edilmektedir. Bunun en önemli nedeni ise MKC sonrası gerekli olan radyoterapi uygulaması prosedürlerinin bu ülkelerdeki eksikliğinden kaynaklanmaktadır(60-64).

BM genellikle erken veya ameliyat edilebilir meme kanserlerinde primer tedavi olarak, MKC uygulananlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan kanserlerde, ciltte ülserlere yol açmış veya yol açma olasılığı olan lezyonlarda yaşam kalitesini arttırmak için yapılmaktadır. Yaşlılarda ve ameliyat riski yüksek olan, koltuk altı lenf nodu negatif olan genç hastalarda ve bazı olgularda profilaktik amaçla uygulanabilir(65,66).

2.1.6.1.3. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

Meme dokusunun tamamı ile birlikte koltuk altı lenf bezlerinin bir kısmının çıkarılmasıdır. National Institute of Health 1980 yılında MRM'nin evre 1 ve 2 meme kanserinde en çok uygulanan ameliyat olduğunu açıklamıştır. Ayrıca evre 3 tümörlerde (büyük pektoral kasa fiske olmayan ve kitlesel koltuk altı metastazı olmayanlarda) değişik kadrarlarda mammografik olarak hastalığın saptanmasında, konservatif tedavi ile güvenli sınır sağlanamayan lezyonlarda, büyük tümör ancak küçük memeye sahip olanlarda ve tümör çıkartıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması durumlarında MRM yapılabilir. Ameliyat sonrası dönemde hastayı izleme zorluğunun olması, radyoterapiye kontendike bir durumun bulunması, tümörün 5 cm'den büyük olması ve memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması halinde de MRM yapılabilir. İnvaziv meme kanserinin tedavisinde MRM veya MKC arasında karar vermede hastaya yöntemler anlatılmalı ve hasta ile birlikte karar verilmelidir (67).

Memeye uygulanan cerrahi girişimler sonrası ikincil olarak gelişen çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlar arasında cerrahi alan enfeksiyonu, cilt/flep nekrozu, seroma birikimi sayılabilir. Aksiller diseksiyonun cerrahi girişimin bir parçası olması durumunda başta kolda lenfödem gelişimi olmak üzere kol-omuz hareketlerinde kısıtlılık, kolda ve göğüs duvarında hissizlik, kronik ağrı oluşumu, aksillada seroma birikimi gibi istenmeyen etkileri görülebilmektedir. Ayrıca MKC sonrasında radyoterapi uygulamasının hastalarda kronik ağrı ve lenfödem gibi komplikasyonların gelişmesi için riski arttırdığı gösterilmiştir (68-72).

Erken evre ve lokal ileri evre meme kanserinde konvansiyonel yöntemle hem eksternal hem de interstisyel brakiterapi olarak uygulanabilmektedir. Ameliyat öncesi büyük tümörleri ameliyat edilebilir boyuta indirebilmek, ameliyat sonrası ise adjuvan alarak nüksleri azaltmak ve sağkalımı arttırmak amacı ile uygulanmaktadır(73,74).

Radyoterapi MKC sonrası meme içerisinde tümörün yinleme olasılığını azaltmak amacı ile verilmektedir. Son yıllarda yaygınlaşan mamografik tarama programları ile meme kanseri erken evrede yakalanmakta ve buna bağlı olarak MKC ve radyoterapi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Bunun dışında mastektomi yapılan hastalarda tümör çapının 5 cm üzerinde olması, memede multisentrik kanser saptanması, aksillada 4 veya daha fazla metastatik lenf nodunun bulunması, metastatik aksiller lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım olması radyoterapi uygulanmasını gerektirmektedir (73-75).

Radyoterapiye bağlı gelişen yan etkilerin genellikle hafif düzeyde ve geri dönüşümlü olduğu görülmektedir. En sık görülen yan etkiler arasında deri değişiklikleri, boğaz ağrısı, yorgunluk, sinir veya pektoral kas enflamasyonuna bağlı ağrının yanı sıra meme dokusunda ödem, kol ödemi, ağrı ve hassasiyet yer almaktadır. Bunların dışında interstisyel pnömoni ve kalp toksisitesi gibi ciddi istenmeyen olaylara yol açabilmektedir (73-76).

2.1.6.2. Endokrin Tedavi

Meme kanserinin büyümesini, yayılmasını veya nüks etmesini önlemek amacıyla uygulanır. Araştırmalar hormonoterapinin özellikle hormon reseptörü pozitif olan hastalarda yaşam süresini uzattığını göstermektedir. Tamoksifen (östrojen reseptör inhibitörü) 20 yıldır meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde meme kanserinin tüm evrelerinde ameliyat öncesi veya sonrası ilave tedavi olarak uygulanmaktadır. Yapılan klinik çalışmalar tamoksifenin tedavi edilen memede hastalığın yinleme riskini, diğer memede de yeni kanser gelişme riskini azalttığını göstermektedir (77).

Hormonoterapi, tümörde östrojen ve/veya progesteron reseptör ekspresyonu olan hastalara verilmektedir. Bugün premenopozal hastalarda tamoksifen tek seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak post menopozal hastalarda tamoksifenin yanı sıra aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan)'de kullanılabilmektedir. Tamoksifenin yan

etkileri arasında premenopozal kadınlarda artifisiyel menopoz oluşturmasına bağlı olarak sıcak basmaları ve psişik bozukluklar yer almaktadır. Ayrıca tüm hasta gruplarında endometriyum kanseri, hiperkoagulopati ve katarakt oluşumu riskini arttırmaktadır. Aromotaz inhibitörlerinin ise yukarıda belirtilen yan etkilere yol açmadığı ancak ciddi derecede osteoporoza neden olduğu dolayısı ile kemik kırıklarının oluşum sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (77-79).

LH-RH analogları goserelin 3.6 mg ayda bir defa ve loprelid 3.75 mg aylık ve 11.25 mg 3 ayda bir şeklinde premenapozal hastalarda kullanılmaktadır. Etkisini suprafizyolojik dozda FSH ve LH salınımını baskılayarak overden östrojen üretimini azaltarak göstermektedir ve tıbbi oofektomi tablosu gerçekleştirmektedir (79).

2.1.6. 3. Kemoterapi:

Meme kanserinin sistemik tedavisinde kullanılan kemoterapide birden fazla ilacın kombinasyonunun hastalara verilmesi monoterapiye göre daha üstündür. Son yıllarda erken evre meme kanseri için geliştirilen kombinasyonların yan etki profilinde diğer kanserlerde kullanılan kombinasyonlara göre daha iyi sonuç alınmaktadır. Bugün için kemoterapi endikasyonları arasında 2 cm'den büyük tümörler, 35 yaşın altı, grade 2-3 tümör, aksillada metastatik lenf nodu bulunması ve östrojen ve/veya progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun saptanmamış olması yer almaktadır. Kombinasyon tedavisi; hastalarda yıllık nüks riskinde %28, mortalite riskinde %17 oranında azalmaya yol açmıştır. Uygulanan kombine kemoterapi protokolleri arasında řu seçenekler bulunmaktadır (80).

-CAF/CEF(fluorourasil+doksorubicin/epirubicin+siklofosamid)

-AC(doksorubicin+siklofosamid)±ardışık paklitaksel

-EC(epirubicin+siklofosamid)

-TAC(dosetaksel+doksorubicin+siklofosamid),filgrastim desteğiyle birlikte

-A→CMF (doksorubicinin ardından siklofosamid+metotrexat+fluorouracil)

-E→CMF (epirubicin ardından siklofosamid+metotrexat+fluorouracil)

-CMF (siklofosfamid+metotrexat+fluorouracil)

-AC x 4 (doksorubicin+siklofosfamid)+ardışık 4 x paklitaksel, filgrastim desteği

ile birlikte her 2 haftada bir uygulanır

-A→P→C (doksorubicin ardından paklitaksel sonrasında siklofosfamid)

filgrastim desteği ile birlikte her 2 haftada bir uygulanır

-FEC→T (fluorouracil+epirubicin+siklofosfamid ardından dosetaksel)

Trastuzumab içeren rejimler

-AC→T+Trastuzumab (doksorubicin+siklofosfamid ardından paklitaksel veya dosetaksel + trastuzumab

Kemoterapi uygulanmasının yara iyleşmesi üzerindeki olumsuz etkisi olduğu bilinmekle birlikte rekonstrükte edilmiş meme dokusu üzerine yan etkilerinin radyoterapiye oranla daha az olduğu düşünülmektedir. Bu istenmeyen yan etkiler arasında halsizlik, bulantı, kusma, saç dökülmesi gibi küçük problemler olduğu gibi kemik iliği baskılanması, nörolojik ve kardiyak toksisite gibi hastanın yaşamını direkt olarak tehdit eden durumlarda yer almaktadır. Bütün bunların yanı sıra kemoterapi uygulanması sonucunda hastanın yaşam kalitesini etkileyecek over supresyonuna bağlı olarak amenore(over yetmezliği,artifisiyel menapoz)’de görülebilmektedir(79).

2.2. D Vitamini

2.2.1. D Vitamininin Tanımı

D vitamini; A, E, ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girmektedir. Hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salınan, miktarı feedback mekanizması ile düzenlendiği için vitamin özelliğinin yanında hormon olarak da görev yapan bir metabolittir(82). D vitamini anne karnından ölüme kadar insanın iskelet sistemi, büyüme, gelişme ve korunma gibi birçok fonksiyon için gereklidir (81).

2.2.2. D Vitamininin Genel Özellikleri

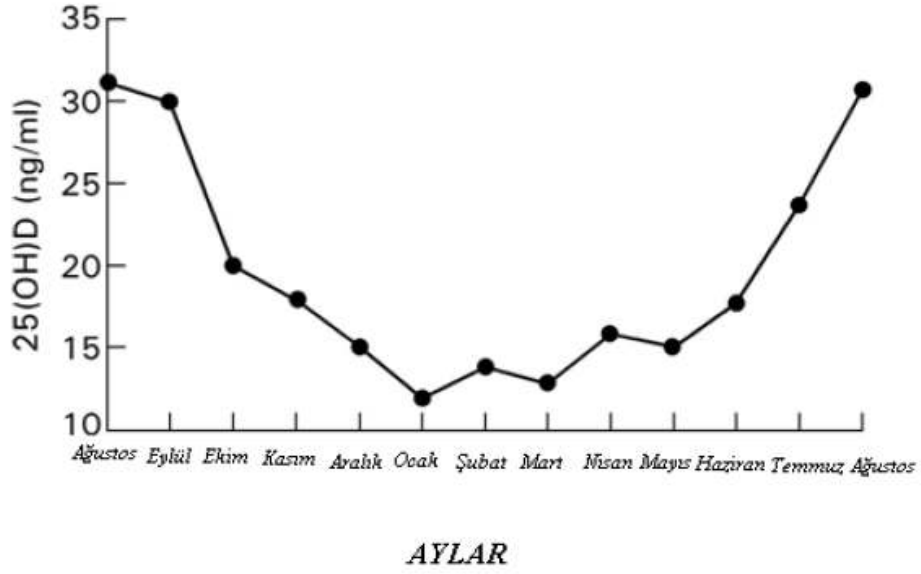
D vitamini, insan vücudunda güneş ışınlarının etkisi ile üretilir veya bitkiler aracılığı ile hazır alınabilir(81). İlk kez 1919-1920’de vitamin olarak adlandırılan D vitamininin, insanlarda eksikliğinin Endüstri Devriminin ortaya çıkması ile ilk kez gündeme geldiği belirtilmiştir(83). Çocuklarda D vitamini eksikliğinden kaynaklanan bir hastalık olan raşitizm 17.yy’da ciddi bir sorun haline gelmiş, bu süreç 19.yy sonlarına kadar sürmüştür. 19.yy sonlarında Kuzey Amerika ve Avrupa’da endüstrisi ilerleyen ülkelerde yaşayan çocukların % 90’ının raşitizm olduğu tahmin edilmiştir(81). Birçok gıda maddesinin D vitamini yönünden zenginleştirilmesi ile 1940’lı yıllarda raşitizmin önüne geçilmiştir(81). 1970’li yılların sonlarında, kandaki D vitamini seviyesinin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkili olduğu sanılmaktaydı. Ancak ilerleyen yıllarda birçok dokuda (pankreas, meme, bağırsak, akciğer, gonadlar, T ve B lenfositler, mide, deri, beyin, kalp) varlığı saptanınca D vitamininin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması değil de birçok dokuda etkili olduğu anlaşılmıştır(81).

2.2.3. D Vitamininin Oluşumuna Etki Eden Faktörler

İnsanlarda güneş ışığı vitamini olarak bilinen vitamininin ortalama % 90-95’lik kısmının güneş ışığı yardımı ile oluştuğu gibi hazır olarak da alınabilir. Cilde ulaşan güneş miktarını ve 7-dehidroksikolesterolün oluşum miktarını etkileyen faktörler aynı zamanda ciltte D vitamininin yapımını da etkilemiş olur. Yaşanılan bölgenin enlemi, güneş koruyucu kremler, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, beden kitle indeksi düzeyi etkileyen faktörler olarak sıralanabilir (84).

2.2.3.1. Yaşanılan Bölgenin Enlemi

Ülkemiz 36-42 derece kuzey enlemleri ve bol güneş alan jeopolitik bir alanda bulunduğu için yılın sadece 4 ayı D vitamini üretimine yetersiz güneş ışığı almaktadır. Yılın geri kalan aylarında gelen güneş ışığı, D vitamini yapımı açısından yeterli düzeydedir(81). Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini seviyesinin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük olduğu saptanmıştır (82) (Şekil 6).



Şekil 6. Mevsimsel serum 25(OH) D seviyeleri(82)

2.2.3.2. Yaşanılan Bölgeye Gelen Güneş Açısı (Zenith Açısı)

Zenith Açısı, D vitamini sentezi için gerekli güneş ışını açısıdır. Bu açının büyümesi, güneş ışığındaki fotonların daha uzun yol kat etmelerine neden olmaktadır. Bu da bize neden 35 derece enlemde daha büyük enlemlerde yaşayanların D vitamini sentezi açısından yetersiz olduğunu açıklamaktadır(81).

2.2.3.3. Güneşlenme saati ve süresi

Yapılan araştırmalar, eller ve yüzün haftada en az 2 saat veya günde en az 20 dk olmak üzere direkt güneş ışığı alması gerektiğini belirtmişlerdir. D vitamini sentezi için derideki sınır değer cm² başına 18-20 mJ (UVB) olarak belirlenmiştir. D vitamini sentezi için en uygun saatin saat 11:00 ile 15:00 arası olduğu belirtilmiştir(84).

D vitamini sentezi için pencere camı arkasından güneşlenmek yeterli değildir. Nedeni; pencere camının 320 nm'den düşük güneş ışınlarını geçirmediği için cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir(84).

2.2.3.4. Deri pigmenti (Melanin)

Melanin; D vitamini sentezini etkileyen bir filtre olup 290-310 nm dalga boyunda UVB ışınlarını absorbe eder. Başka bir deyişle derideki ultraviyole ışınların

emilimini azaltarak D vitamini oluşumunu % 99 oranında azaltabileceği belirtilmiştir. Melanin, bir filtre görevi gördüğünden ve koyu tenli kişilerdeki melanin oranının açık tenlilere oranla daha fazla olduğundan koyu tenlilerin D vitamini sentezi için açık tenlilere göre güneş ışığında daha fazla kalması gerekmektedir. Çünkü melanin, D vitamini sentezi için pro D3 vitamini denilen 7-dehidroksikolesterol ve güneş ışığı ile yarışma halindedir. Açık tenli birinin kol ve bacaklarının ortalama 10-20 dk güneşte kalması ile yeterli D vitamini miktarının yarısını alabilir bu da oral yoldan alınan 3000 IU'ye eşittir. Ancak koyu tenli bir kişinin yeterli D vitamini alması için açık tenli birine oranla 3-6 kat daha fazla güneşte kalması gerekmektedir(81,84).

2.2.3.5. Cilde Sürülen Güneş Koruyucu Kremlerin Etkisi

Güneş koruyucu kremlerin, D vitamini sentezi ile aralarında ters bir kolerasyon vardır. Güneş koruyucu kremler, güneş ışınlarının etkisini belirgin derecede azaltır. Örneğin, koruyucu kremi eğer 8 faktör değerinde ise D vitamini üretimini % 92.5, 15 faktör değerinde ise % 99 oranında azalttığı belirtilmiştir(81).

2.2.3.6. Beden Kitle İndeksi

Beden kitle indeksi ile 25(OH) D arasında ters kolerasyon vardır. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için kilolu kişilerde artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolanma oranı da artar. Böylelikle dolaşımdaki miktarı azalır. Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında UVB ışınları öncül molekül olan preD vitaminini, D vitaminine dönüştürdüğü gibi vücuttaki D vitaminini inaktif metabolitlere çevirir. Bu durum neden fazla güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklanmıştır(81).

2.2.4. D Vitamini Oluşumu

Organizmaya bitkisel ve hayvansal yollarla alınan D vitamini, sterol türevi olup kolesterolden endojen olarak sentezlenerek, pro vitamin (7-dehidroksikolesterol) şeklinde bulunur. 7-dehidroksikolesterol, D vitamini yapımında öncül maddedir, karaciğerde sentezlenerek dolaşım sistemi aracılığı ile derideki malpighi tabakasına gelir. 7-dehidroksikolesterol, derinin malpighi tabakasındaki keratinositlerin plazma zarında

bulunur ve pro-D3 vitamini olarak adlandırılır. Güneş ışınları, derinin malpighi tabakasına etki ederek pro-D3 vitaminini pre-D3 vitaminine çevirir(84).

D vitamini Türevleri: D vitamininin 2 çeşidi bulunmaktadır.

2.2.4.1. Kolekalsiferol

25 (OH) D3 veya D3 vitamini olarak adlandırılan kolekalsiferol, kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidroksikolesterolden sentezlenmektedir. Genellikle balık yağı, somon, morino, sardalya, ringa, uskumru, alabalık, ton, hamsi gibi birçok balık türü, yumurta sarısı, balık karaciğerinde bulunmaktadır(84).

2.2.4.2. Ergokalsiferol

25(OH) D2 veya D2 olarak adlandırılan ergokalsiferol, daima dışarıdan hazır olarak alınmaktadır. D2 vitamini genellikle yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantarlarda bulunmaktadır(82).

Kolekalsiferol ve ergokalsiferol etki mekanizması açısından aynı etkiyi gösterir. Ancak insan vücudunda yalnız kolekalsiferol sentezlenir, ergokalsiferol daima dışarıdan hazır alınmaktadır. İnsan vücudu yeteri kadar 7-dehidroksikolesterol içermektedir. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak epidermisteki 7-dehidroksikolesterol miktarı azalır bu nedenle 70 yaşındaki bir kişi ile 20 yaşındaki biri karşılaştırıldığında aynı sürede güneş ışığına maruz kalma durumunda, 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındakine oranla % 25 daha az D vitamini sentezlediği bilinmektedir. Ancak yeteri miktarda güneş ışığına maruz kalındığında yaşlılarda bu açığın kapandığı bilinmektedir(84,85).

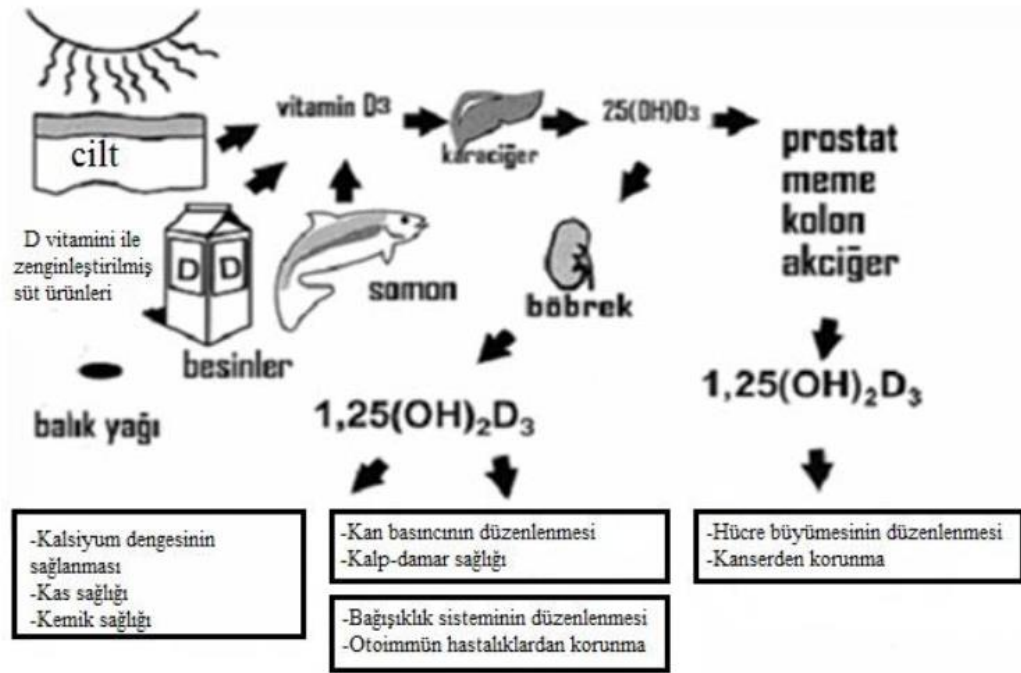
2.2.5. D Vitamininin Oluşum Mekanizması

D vitamini deride previtamin olarak sentezlendikten sonra D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein; DBP) olan α -1 globuline bağlanarak karaciğere taşınır. DBP, D vitamininin bütün şekillerini bağlar. Serbest formda bulunan miktarı % 1-3 iken DBP bağlı miktarı % 97-99 oranındadır. Karaciğere gelen D vitamininde ilk hidroksillenme 25-hidroksilaz enzimi (CYP2, CYPA4, CYP2R1, CYP27A1) aracılığı ile mitokondri ve mikrozomlarda 25. pozisyonda gerçekleşir, besinin dışarıdan hazır alınıp alınmamasına

bağlı olarak 25-hidroksiergokalsiferol 25(OH) D2 veya 25-hidroksikolekalsiferol 25(OH) D3 oluşur(84).

Deride üretilen ve dışarıdan alınan D vitamini, sitokrom p450 ve 25-hidroksilaz (CYPA27A1) enzimi aracılığı ile 25(OH) D'ye dönüşür. Bu madde 'kalsidiol' olarak adlandırılmaktadır(84).

Kalsidiol, DBP'e bağlanarak dolaşım yolu ile böbreğe gelir. Böbrekte proksimal tübül hücrelerinin mitokondrileri, 1 α hidroksilaz enzimi içeriği bakımından zengindir. Kalsidiol, böbrekte 1 α hidroksilaz enzimi(CYP27B1) ile 1. pozisyonda tekrar hidroksillenerek 1,25 hidroksikolekalsiferol (1,25(OH)D3) veya 1,25 hidroksiergokalsiferol'e (1,25(OH)D2) dönüşür ve oluşan madde 1,25(OH)2D "kalsitriol" olarak adlandırılır(84).



Şekil-7. D Vitamini Oluşumu ve Etki Mekanizması

Ayrıca meme dokusu, prostat, meme, kolon ve makrofajlarda da 25-(OH) D3'ün 1,25- (OH)2 D3'e dönüşebildiği belirtilmiştir(Şekil 2). 25-hidroksilaz ve 1 α hidroksilaz enzimlerinin reaksiyonu gerçekleştirmesi için sitokrom p450, NADPH ve moleküler oksijen varlığına ihtiyaç vardır. Ayrıca bu reaksiyonda gerekli parametrelerden

biri ise magnezyumdur. Magnezyum hem 25-hidroksilaz, hem de 1 α hidroksilaz enzimlerinin aktivasyonu için gereklidir. Magnezyum, aynı zamanda parathormon salgısı ve etkisi için gerekli olan cAMP oluşumu sırasında adenilat siklaz aktivitesinin artmasını sağlamaktadır. D vitamini oluşumu sırasındaki hız sınırlayıcı basamak 1 α hidroksilaz enzimin hidroksilasyon reaksiyonudur(84, 86).

2.2.6. Kandaki D Vitamini Miktarı

D vitamini lipofilik olup karaciğer ve adipoz dokuda depolandığından, D vitamini alımında eksiklik veya yokluk durumunda 6 aya kadar vücudun ihtiyacını karşılayabilir(86). D vitamininin özellikleri arasında, steroid bir hormon olması, yağda eriyen vitamin olması ve artan yağ oranına bağlı olarak depolanan miktarının artması nedeniyle obez kişilerde D vitamini eksikliği görülmesi olası bir sonuçtur. Yapılan çalışmalar sonucunda, Hashimoto tiroiditi teşhisi konulan hastalarda, D vitamini eksikliğinin görüldüğü saptanmıştır(86). D vitamininin aktif formu 1,25(OH) D₂'dir. Ancak vücuttaki miktarı hakkındaki en güvenilir bilgiyi veren parametre 25(OH) D'dir. Çünkü D vitamininin en aktif şekli olan 1,25(OH)₂ D'nin yarılanma ömrü 3-6 saat, 25(OH) D'nin yarılanma ömrü ise 20 gündür. Bu nedenle D vitamini eksikliği tanısında 25(OH) D ölçütü kullanılmaktadır(84). Nedeni ise vücutta 1,25(OH) D'ye oranla 1000 kat daha fazla bulunması ve yarılanma ömrünün 1,25(OH) D'ye oranla daha uzun olmasıdır. 25(OH) D₂, 1,25(OH) D₂ ve 1,25(OH)D₃ normal değerleri tablo6 da verilmiştir (83).

TabloVI. D vitamini Metabolitlerinin Normal Değerleri(83)

D VİTAMİNİ METABOLİTLERİNİN NORMAL DEĞERLERİ	
25(OH)D ₂	4-10 ng/mL
25(OH)D ₃	12-40 ng/mL
24.25(OH)D ₃	1-4 ng/mL
1.25(OH) ₂ D ₃	İnfant 70 -100 pg/mL
	Çocukluk Dönemi 30-50 pg/mL
	Adolesan 40-80 pg/mL
	Erişkin 20-35 pg/mL

(Resmi Gazete Tarihi - Sayısı: 04.09.2008- 26987, Değişiklik: 06.02.2009- 27133, Tebliğ No: 2008/52) Türk Gıda Kodeksi yönetmeliğine göre; bebek formüllerinde 100 mililitrede en az 24, en fazla 70 IU D₃ vitamini, altı ay ile üç yaş arasındaki bebek ve küçük çocuklarda 100 mililitrede en az 24, en fazla 85 IU D₃ vitamini bulunmalıdır(81).

Holick MF ve arkadaşlarına göre; 21-29 ng/mL arası çıkan değerleri yetersiz, 20 ng/mL altı çıkan değerleri eksik olarak değerlendirmişlerdir(85). Aynı zamanda sigara, aşırı çay ve kahve tüketen kişilerde D vitamini eksikliği daha fazla görülmektedir(83). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDCP)'nin değerlendirmesine göre D vitamini düzeyleri tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII. Serum 25(OH)D değerinin yorumu (84)

D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
<30	Bebek ve çocuklarda raşitizm ile erişkinlerde osteomalazi ile ilişkili D vitamini eksikliği
30-50	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yetersizliği
50-125	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından yeterli D vitamini düzeyi

2.2.7. D Vitamininin Etki Mekanizması

Organizmadaki fosfor düzeyi böbrekler, kalsiyum düzeyi ise bağırsaklar üzerinden düzenlenir. Bu iki parametrenin D vitamini olmadan etkileri, fosforun % 60'ı, kalsiyumun %10-%15'i emilmektedir. 1,25(OH)₂ D ile VDR etkileşimi sonucunda bu oranlar kalsiyum Emilimi %30-40, fosfor Emilimi %80'e çıkmaktadır(84). D vitamininin eksik olduğu durumlarda paratiroid hormon düzeyi artar, artan PTH'a bağlı olarak 1 α hidroksilaz enzimi aktiflenir, aktiflenen 1 α hidroksilaz 1,25(OH) D miktarının artmasına neden olur. PTH ve 1,25(OH) D etkileri ile vücuttaki kalsiyum miktarının artması için kemiklerden kalsiyum salınımı başlar, vücut için serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan bu olay, serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara ulaşınca kadar devam eder ve sabit kalması sağlanır. Ancak bu şekilde kemik mineralizasyonu bozulur. Nutrisyonel raşitizm denilen olay serum kalsiyum ve D vitamini yetersizliği sonucu, bağırsaklardan kalsiyum Emilimini arttırmak yerine kemiklerden kalsiyum salınımının artışına bağlı olarak gelişir(84). D vitamininin etkileri arasında genomik etki ve non-genomik etkileri vardır.

2.2.7.1. D Vitamininin Genomik Etki Mekanizması

D vitamini, genomik etkisini transkripsiyon üzerine etkisi ile gösterdiği gibi 200'den fazla geni kontrolü altında tuttuğu da bilinmektedir. Bu genlerin hücrede apoptoz, anjiyogenez, diferensiasyon, proliferasyon mekanizmasını düzene soktuğu bilinmektedir (84).

D vitamininin etkileri;

1-Hücrel büyümenin düzenlenmesi

2-Apoptozis

3-Diferensiasyon

4-DNA onarımı

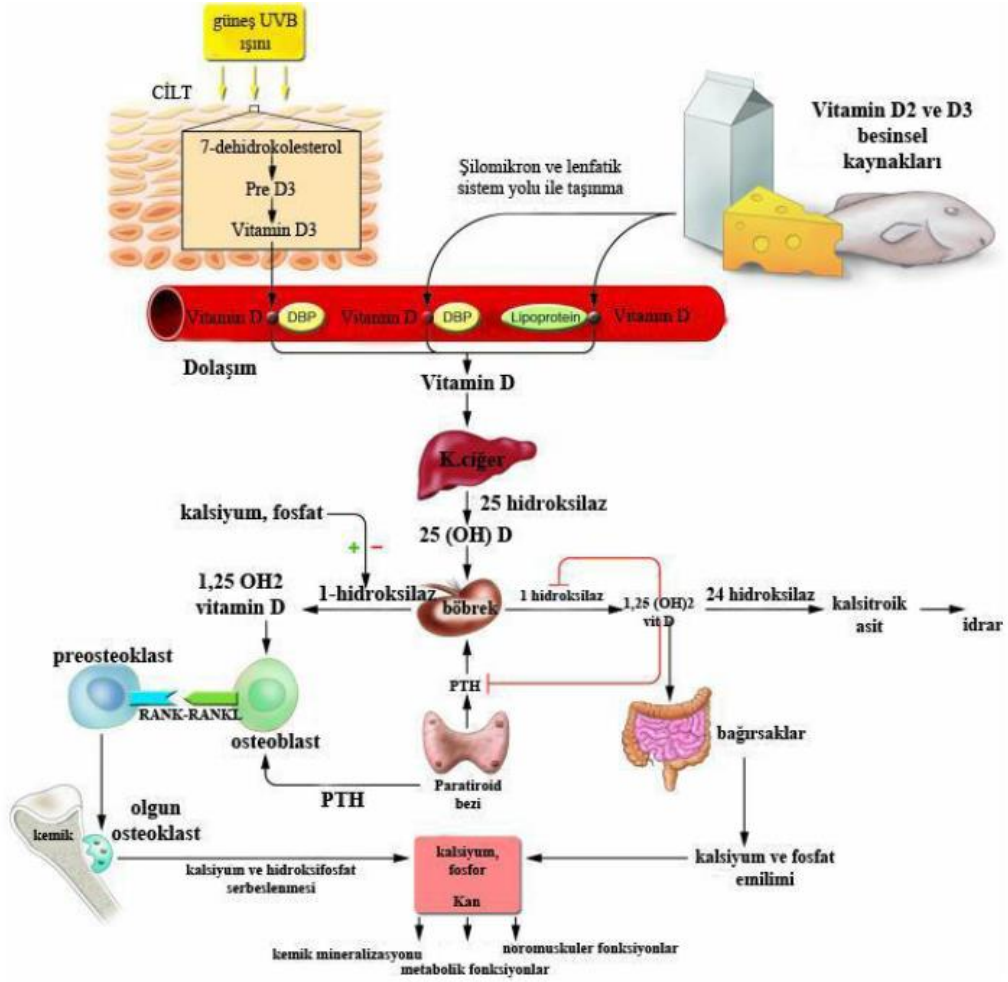
5-Membran transportu

6-Adezyon

7-Hücrel metabolizma

8-Oksidatif stres(84).

Yapılan birçok çalışmada aktif D vitamininin total genomun % 0.8-5'ni düzenlediği için hücredeki genomik olaylarda görev almakta olduğu sonucuna varılmıştır. Hücrel düzeydeki etkisinin ise VDR reseptörünün aktifleşmesi ile sağlandığı belirtilmiştir. Yapısında 427 adet aminoasit içeren VDR, membranı geçer ve etki edeceği nükleer reseptör ile etkileşime girerek retinoik asit reseptörüne bağlanır. 1,25(OH) D₂ VDR-RXR kompleksini oluşturur. Bu kompleks nükleus kromatinine bağlanır. Reseptörde hem aktif D vitaminini bağlayan bir bölge, hem de DNA'ya bağlanmasını sağlayan 2 adet çinko atomu bulunmaktadır. Oluşan 1,25(OH)D₂ VDR-RXR yapısı transkripsiyonu başlatır ve hücredeki genomik etkisi ortaya çıkar. Böylece bağırsaklardaki kalsiyum kanalları açılır ve kalbindin ekspresyonu gerçekleştirilerek bağırsaklardan kalsiyum emilimi sağlanır(81, 84, 88).



Şekil 8 D Vitamini Oluşumu ve Transkripsiyona Etkisi(82)

Aynı zamanda D vitamini sentezinde anahtar enzim 1α hidroksilaz enzimidir. Bu enzimde görülen mutasyonlar sonrasında $25(\text{OH})\text{D}$ düşüklüğüne veya D vitamini eksikliğine rastlanmaktadır(84).

2.2.7.2. D Vitamininin Non-Genomik Etki Mekanizması

D vitamini, hücre membranında bulunan VDR'ye bağlanarak kısa bir süre içerisinde etkisini gösterir. Membrandaki VDR'ne D vitamini bağlanması sonucunda; kalsiyum ve klor transmembran geçişini değiştirdiği veya hücre içi sinyal yollarını (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ettiği gösterir. Non-genomik etki bağırsaklar, vasküler düz kas, monositler ve pankreasın beta hücrelerinde etkilidir(84). D vitamini genomik ve non-genomik etkileri dışında birçok dokuda etkilidir. Bu etkileri sıralayacak olursak;

1. D vitamininin, birçok kanser çeşidi üzerinde etkili olduğu aynı zamanda invazyon, proliferasyon, anjiyogenez ve metastaz üzerine azaltıcı, apoptozis ve diferensiasyon üzerine arttırıcı etkisi bulunduğu belirtilmiştir. D vitamini, bu etkisini genomik etki olarak göstermektedir(84).

2. D vitamininin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde etkili olan D vitamininin yetersizliği, gençler ve çocuklarda raşitizm, gelişimini tamamlamış kişilerde osteomalaziye neden olur(84).

3. D vitamininin etkisi üzerinde VDR önemi büyük olup 200'den fazla geni kontrol ettiği belirtilmiştir(84).

2.2.8. D vitamini ve Kanser

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, vitamin D ve analoglarının meme kanseri hücre tiplerinin çoğalmasını inhibe ettiğini, farklılaşmayı ilerlettiğini ve apoptozisi indüklediğini göstermiştir(89). Vitamin D yolağı tümör gelişimini baskılayıcı fonksiyona iştirak eder. Vitamin D etkisini çekirdek reseptör gen ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşerek gösterir. VDR normal meme bezinde tanımlanmıştır(90). Bu reseptör DNA'da vitamin D cevap elementlerine bağlanarak, gen transkripsiyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörünü aktive eden bir ligandır(89). Vitamin D, VDR yoluyla hedef genlerin (p21, p27, c-fos vec-myc gibi) transkripsiyonunu modüle ederek antikarsinojenik hareket gösterir. VDR östrojen bağımlı proliferasyonun, farklılaşmanın oluşumunun önüne geçmede fonksiyon görür ve meme epitel hücrelerinde tümör gelişimini baskılamaya iştirak eder. D vitamini östrojen reseptörlerinin seviyelerini down-regüle ederek, 17 β -estradiol(E2) aktivitelerini baskılar(91). Genel olarak hücresel, moleküler ve populasyon çalışmaları bulguları doğal olarak modüle edilen VDR'nin büyümeyi regüle edici gen olduğunu ve meme kanseri için bir hedef molekül olabileceğini savunmaktadır(90).

Neoplastik hücreler de VDR taşımaktadır. Sahip oldukları 1-alfahidroksilaz enzimi ile 25-(OH) D₃ düzeyi 30 ng/ml' den yüksek olduğunda 1,25-(OH)₂ D₃'ü oluşturmaktadırlar. 1,25-(OH)₂ D₃ ise kanseri azaltıcı özelliktedir. Proliferasyon,

invazyon, angiogenez ve metastaz üzerine azaltıcı; diferansiasyon ve apoptozis üzerine ise artırıcı etkileri vardır (92).

1,25-(OH)₂ D₃ formunun hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev aldığı hatta G₁ fazına etki ettiği düşünülmektedir. Birçok siklin ve siklin bağımlı kinaz 1,25-(OH)₂ D₃ formuna karşı muhtemel bir cevap vermekte, transkripsiyon faktörleri de olaya dahil edilmektedir. DNA replikasyonu ve tamirinde görev yapan bir seri gen bu şekilde aktive olmaktadır(93). Birçok gen fonksiyonu 1,25-(OH)₂ D₃ tarafından düzenlenmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozisi ve angiogenezi üzerine odaklanmaktadır. Bu genlere örnek olarak osteokalsin, osteopontin, kalbindin, 24-hidroksilaz (CYP24), karbonik anhidraz verilebilir(94,95).

1,25-(OH)₂ D₃ malign hücrede görevini tamamladıktan sonra CYP24 genini stimule ederek kendi yıkımını başlatmaktadır. Malign hücrede görev yapan 1,25-(OH)₂ D₃ dolaşıma geçememekte ve kalsiyum metabolizmasını etkilememektedir. Ca²⁺ düzenleyici hormon 1,25-(OH)₂ D₃ tarafından indüklenen kalsiyum sinyalleri kanser hücrelerinin akıbetini tayin edebilir. Meme kanseri hücre tiplerinde 1,25-(OH)₂ D₃, inozitol 1,4,5 trifosfat reseptör/Ca²⁺ tahliye kanalı yoluyla ER depolarını tüketerek ve voltaj-duyarsız Ca²⁺ kanalları yoluyla hücre dışı boşluktan içeriye Ca²⁺ girişini aktive ederek, hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunda devamlı bir artışı indükler. Normal hücrelerde ise 1,25-(OH)₂ D₃, voltaj-bağımlı Ca²⁺ kanallarının aktivasyonu yoluyla meme kanseri hücrelerinde olmayan geçici bir Ca²⁺ cevabına eşlik eder. Meme kanseri hücrelerindeki 1,25-(OH)₂ D₃-indüklü devamlı Ca²⁺ artışı apoptotik hücre ölümünün indüksiyonuyla ilişkilendirilmiştir fakat normal hücrelerdeki geçici Ca²⁺ artışında bu ilişki yoktur. Meme kanseri hücrelerinde Ca²⁺'un devamlı artışı Ca²⁺-bağımlı apoptotik proteazların, mu-kalpain ve kaspaz-12'nin aktivasyonu ile birleştirilmiştir. Mukalpain aktivasyonu her zaman kaspaz-12'nin ekspresyonunun/aktivasyonunun önünde bulunur ve kalpain ise kaspaz-12'nin aktivasyonu/çentiklenmesi için gereklidir. Bazı kalselik olmayan vitamin D analogları (EB 1089 gibi) Ca²⁺-bağımlı apoptotik proteazları aktive ederek devamlı bir Ca²⁺ artışını tetikler ve meme kanseri hücrelerindeki apoptozisi 1,25-(OH)₂ D₃'le benzer tarzda indükler. Normal meme epiteli hücrelerinde ise 1,25-(OH)₂ D₃-indüklü geçici Ca²⁺ cevabına mu-kalpain ve kaspaz-12 aktivasyonu eşlik etmez. 1,25-(OH)₂ D₃ ile muamele edilmiş meme kanseri hücrelerinde yeni bir apoptotik yolak bulunmuştur:

1,25-(OH)₂ D₃' ün bu apoptotik yolağı devamlı bir Ca²⁺ artışı tarafından direkt olarak aktive ettiğı savunulmuştur. Kanserli ve normal hücreler arasındaki Ca²⁺ düzenleyici mekanizmalardaki farklılıklar, 1,25-(OH)₂ D₃'ün ve vitamin D analoglarının Ca²⁺-aracılıklı apoptozisi, meme kanseri hücrelerinde normal hücrelere göre seçici olarak indüklemesinden kaynaklanmaktadır(96,97). Yapılan çalışmalarda kuzey kutbunda yaşayan kişilerde kolon, meme, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi kanserlere yakalanma ve bu kanserlerden ölme riskinin güney kutbunda yaşayanlara kıyasla artmış olduğu görülmüştür(98,99). Prospektif ve retrospektif araştırmalar göstermiştir ki 25-(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml'den düşük olduğunda kolon, prostat, akciğer kanseri mortalitesi % 30-50 oranında artmaktadır(98,99). Günde 1000 IU-25 µg vitamin D uygulanan kolon kanseri vakalarında riskin % 50, meme ve yumurtalık kanseri vakalarında ise % 30 oranında azaldığı gösterilmiştir(99). Çocukluktan itibaren güneş ışınlarından yararlanan veya işi, dış ve güneşli mekanlarda olanlarda ve D vitamininden zengin beslenenlerde meme kanseri riskinin azaldığı(% 40-50) saptanmıştır. Ayrıca, 25-(OH) D₃ düzeyi 52 ng/ml üstünde olanlarda meme kanseri riski % 50 daha az bulunmuştur. Bu nedenle bazı araştırmacılar günde en az 1000 IU D vitamini alınmasını önermektedir(99). Yapılan başka bir çalışmada da menapoz öncesi dönemde kalsiyum ve D vitamini alımının meme dansitesini azalttığı saptanmıştır. Meme dansitesinin yüksek olması meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu sonuçlar, özellikle genç kadınlarda yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum alımının meme kanserine karşı ek koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir (99,100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Çalışmamız; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği'ne başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolümüzün Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygunluğu Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 14/08/2014 tarih ve 2014/403 numaralı karar ile onaylandı ve çalışmaya başlandı. Çalışmamızdaki 25-(OH)D3 düzeyi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda tayin edildi.

3.2. Vaka Seçimi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2013-2014 yılları arasında meme kanseri tanısı alan ve opere edilen 125 kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait 25 (OH) hidroksi vit D değerleri kaydedildi ve 3 (üç) gruba ayrıldı (grup 1: <12.5 ng/dl [düşük], grup 2: 12.5-25 ng/dl [normal kabul edilebilir düzey ülkemizde], grup 3: >25 ng/dl [yüksek]). Olgulara ait cerrahi sonrası patoloji sonuçları değerlendirildi; demografik veriler, aksiller tutulan lenf nodu sayısı, tümör evresi, tümör grade'i, uzak organ metastaz varlığı, moleküler alt tipler, P53, Ki67, HER2, ER, PR durumları ile vit D düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde SPSS22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Bağımsız çoklu grupların nicel değişkene göre birbiriyle karşılaştırılmasında One-Way Anova, kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Linear-by-Linear Association testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Nicel veriler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve Range(Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük anlamlı kabul edildi.

3.4. Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmamıza katılan hastalardan sabah saatlerinde çalışma başlangıcında ve 15 gün boyunca vitamin D kullanımları sonrasında serum ve plazma elde etmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Serum örnekleri için herhangi bir koruyucu veya antikoagülan madde içermeyen tüpler ve plazma örnekleri için ise antikoagülan olarak EDTA içeren tüpler kullanıldı. Alınan kan örnekleri Eppendorf 5810 marka santrifüj cihazı ile 4000 rpm/dk hızla 10 dakika süre ile santrifüj edilerek hastaların serum ve plazmaları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri CK-18, HSP-90 ve siyalik asit, plazma örnekleri ise 25-(OH)D3 çalışmak üzere eppendorf tüplere bölünerek çalışma gününe kadar -80 °C’de derin dondurucuda saklandı.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Cihazlar ve teknik araç, gereçler

Biotek ELx800 ELISA okuma cihazı

Biotek ELx50/8 ELISA yıkama cihazı

Shimadzu ProLicence HPLC Cihazı

ImmuChrom HPLC kolonu (IC3401rp)

Nüve FN 400 Etüv

Spekol 1300 Spektrofotometre

DPC shaker

Nüve NM 110 vorteks

Eppendorf 5810 Santrifüj

Medispec-plus mikropipetler (10-100 µl ve 100-1000 µl ayarlamalı)

Ölçekli silindir (500 veya 1000 ml)

Eppendorf tüpleri

Çıkarılabilir pipet uçları

Kurutma kağıdı

3.5. 1. 25-(OH)D3 Düzeyi Tayini

25-(OH)D3 düzeyi tayininde ImmuChrom marka HPLC analiz kiti (ImmuChrom, Almanya) (Cat No: IC3401) ve yine aynı firmaya ait HPLC kolonu (Cat No: IC3401rp) kullanıldı. Bu HPLC uygulaması serum ve plazmada 25-(OH)D3' ün sayısal tespiti için tasarlanmıştır.

Yöntemin prensibi

25-(OH)D3' ün tespitinde bir çöktürme basamağı yer almaktadır. Bunun için bir numune hazırlığı yerine getirilir. Santrifüjden sonra numune iki sıvı faz ve bir katı presipitat (çökmüş proteinler) olarak ayrışır. HPLC sistemine enjeksiyon için sadece en yukarıdaki sıvı faz kullanılır. HPLC ayırması bir “karşıt faz” kolonu ile 30 °C’ de bir izokratik metodla çalışır. Kromatogramlar bir UV-dedektör tarafından oluşturulur. Ayırma kullanılan kolona bağlı olarak her akış için 15 dakika alır. Sonuçlar, verilmiş serum kalibratör tarafından ölçülür ve “internal standart-metod” tarafından pik alanlar ve yüksekliklerin bütünlemesiyle hesaplanır. Saptanabilen en düşük 25-(OH)D3 konsantrasyonu 5,8 nmol/l’ dir.

25-(OH)D3 için referans aralıkları;

Yaz: 50-300 nmol/l (20-120 µg/l)

Kış: 25-150 nmol/l (10-60 µg/l)’ dir.

4. BULGULAR:

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2013-2014 yılları arasında meme kanseri tanısı nedeniyle opere edilen yaş ortalaması 56,2±11,48 (83-32) toplam 125 kadın dahil edildi (Tablo VIII).

Tablo VIII. Hastaların Demografik Özellikleri

		D vitamin düzeyi										P		
		<12,5			=12,5-25			>25			Total			
		(n=59)			(n=53)			(n=13)			(N=125)			
Yaş														
Ortalama±S.	(Max.-Min.)	56,8±10,04 (75-36)			57,0±12,53 (83-32)			50,3±12,41 (73-33)			56,2±11,48 (83-32)			0,147
		n (%) ¹ (%) ²			n (%) ¹ (%) ²			n (%) ¹ (%) ²			(%) n ¹ (%) ²			
Yaş														
≤45		1	39,3	18,6	1	42,9	22,6	5	17,9	38,5	2	100	22,4	0,303
		1	%	%	2	%	%		%	%	8	%	%	
>45		4	49,5	81,4	4	42,3	77,4	8	8,2%	61,5	9	100	77,6	
		8	%	%	1	%	%			%	7	%	%	
BMI														
25>		1	50,0	23,7	1	35,7	18,9	4	14,3	30,8	2	100	22,4	0,134
		4	%	%	0	%	%		%	%	8	%	%	
[25-30)		2	35,7	33,9	2	51,8	54,7	7	12,5	53,8	5	100	44,8	
		0	%	%	9	%	%		%	%	6	%	%	
>30		2	61,0	42,4	1	34,1	26,4	2	4,9%	15,4	4	100	32,8	
		5	%	%	4	%	%			%	1	%	%	

Pearson Chi-Square Test(monte Carlo)-Linear-by-Linear Association Test(Monte Carlo) One-Way Anova (Bootstrap) Test

Max. Maximum Min. Minimum (%) 1: Satıra Göre Yüzde alındı-(%)2 Sütuna öre Yüzde alındı

D vitamini seviyesi $<12,5$ olan hastaların yaş ortalaması $56,8 \pm 10,04$ (75-36), D vitamini seviyesi $12,5-25$ olan hastaların yaş ortalaması $57,0 \pm 12,53$ (83-32), D vitamini seviyesi >25 olan hastaların yaş ortalaması $50,3 \pm 12,41$ (73-33) olup; 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P=0,147$)

Toplam hastaların 28'ini (22,4 %) 45 yaş üstü kadınlar oluştururken, 97 sini (77,6 %) 45 yaş altı kadınlar oluşturdu. 45 yaş üstü ve 45 yaş altı kadınların sayılarındaki farklarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P=0,303$)(Tablo VIII).

BMI'nin D vitamini düzeyleri arasındaki farklarının incelenmesinde; 28 (22,4%) hastanın 25 persentilden düşük olduğunu, 56 (44,8%) hastanın 25-30 persentil arasında olduğunu, 41 (32,8%) hastanın 30 persentilden yüksek olduğunu tespit edildi. BMI'nin Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P=0,134$) (Tablo VIII).

Tablo IX. Hastaların Tümör Boyutu, Lenf Nodu ve Evreleme Açısından Değerlendirmesi

	D vitamin düzeyi												P Değeri				
	<12,5				=12,5-25				>25					Total			
	(n=59)				(n=53)				(n=13)					(N=125)			
	n	(%) ¹	(%) ²		n	(%) ¹	(%) ²		n	(%) ¹	(%) ²			n	(%) ¹	(%) ²	
Boyut																	
T0 tm yok	5	50,0%	8,5%		3	30,0%	5,7%		2	20,0%	15,4%		10	100%	8,0%	0,555	
T1 <2 cm	28	53,8%	47,5%		21	40,4%	39,6%		3	5,8%	23,1%		52	100%	41,6%		
T2 2-5 cm	23	40,4%	39,0%		26	45,6%	49,1%		8	14,0%	61,5%		57	100%	45,6%		
T3 5 cm<	3	50,0%	5,1%		3	50,0%	5,7%		0	0,0%	0,0%		6	100%	4,8%		
Lenf Nodu																	
N0	35	42,2%	59,3%		37	44,6%	69,8%		11	13,3%	84,6%		83	100%	66,4%	0,021	
N1(1-3)	13	48,1%	22,0%		12	44,4%	22,6%		2	7,4%	15,4%		27	100%	21,6%		
N2(4-9)	11	73,3%	18,6%		4	26,7%	7,5%		0	0,0%	0,0%		15	100%	12,0%		
Evre																	
Tis	5	55,6%	8,5%		3	33,3%	5,7%		1	11,1%	7,7%		9	100%	7,2%	0,038	
1	20	46,5%	33,9%		20	46,5%	37,7%		3	7,0%	23,1%		43	100%	34,4%		
2A	13	38,2%	22,0%		13	38,2%	24,5%		8	23,5%	61,5%		34	100%	27,2%		
2B	8	36,4%	13,6%		13	59,1%	24,5%		1	4,5%	7,7%		22	100%	17,6%		
3A	13	76,5%	22,0%		4	23,5%	7,5%		0	0,0%	0,0%		17	100%	13,6%		
Evre																	
Erken Evre	38	44,2%	64,4%		36	41,9%	67,9%		12	14,0%	92,3%		86	100%	68,8%	0,144	
İleri Evre	21	53,8%	35,6%		17	43,6%	32,1%		1	2,6%	7,7%		39	100%	31,2%		

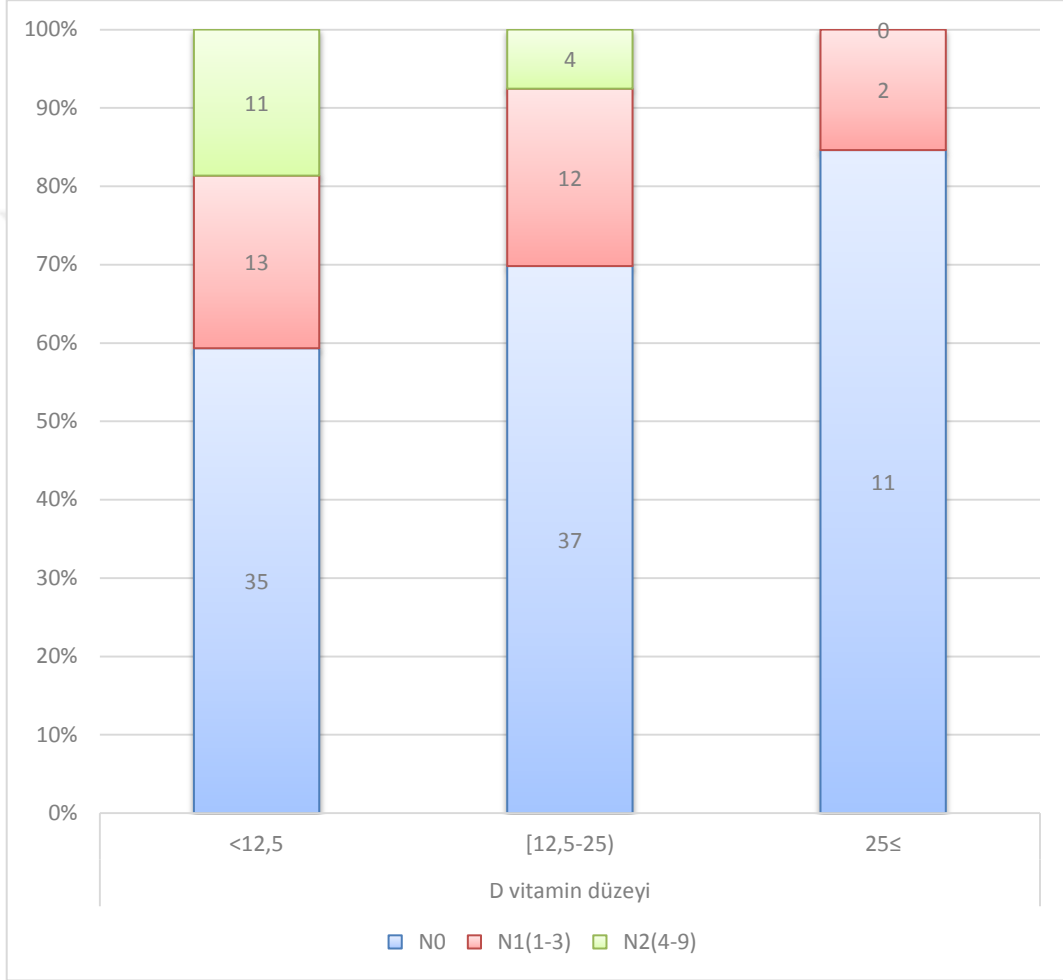
Pearson Chi-Square Test(monte Carlo) - Linear-by-Linear Association Test(Monte Carlo) One-Way Anova (Bootstrap) Test

Max. Maximum Min. Minimum (%) 1: Satıra Göre Yüzde alındı - (%) 2 : Sütuna öre Yüzde alındı

Vitamin D düzeyi ile tümör boyutu arasındaki ilişkinin incelenmesinde; 3 grubun tümör boyutları farkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (P=0,555) (Tablo 9).

Vitamin D düzeyi ile lenf nodu yayılımı arasındaki ilişkinin incelenmesinde; D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda N2(4-9) lenf nodu tesbit edilen olguların daha fazla olduğunu(73,3%), D vitamini seviyesi 12,5-25 olan hastalarda N0 ve N1 lenf nodu tesbit

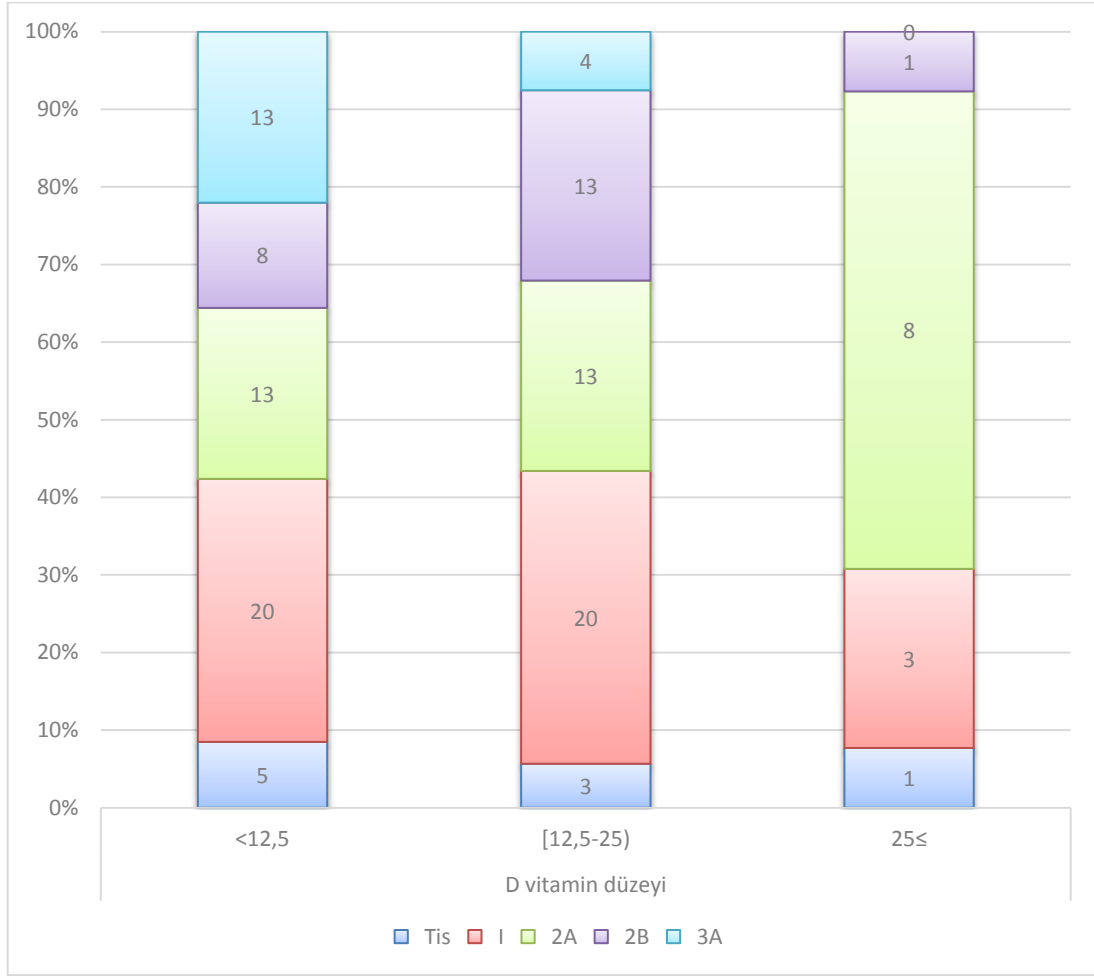
edilen olguların daha fazla olduğunu(44,6%-44,4%) ve D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda N0 lenf nodu tesbit edilen olguların daha fazla olduğunu tespit ettik (84,6%). Bu bulguların değerlendirilmesinde; D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda N2 lenf nodu tesbit edilen olguların daha fazla olması yanı sıra D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda N0 lenf nodu tesbit edilen olguların fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(P=0,021) (Tablo IX-Şekil 9)



Şekil 9. Vitamin D düzeyi ile lenf nodu yayılımı arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Vitamin D düzeyi ile evreleme arasındaki ilişkinin incelenmesinde; D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda Evre 3A grubun daha fazla olduğunu(76,5%), D vitamini seviyesi 12,5-25 olan hastalarda Evre 2B grubun daha fazla olduğunu(59,1%) ve D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda Evre 2A grubun daha fazla olduğunu tespit ettik (23,5%). Bu bulguların değerlendirilmesinde; D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda Evre 3A grubun daha fazla olması ile D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda Evre 2A

grubun sayısının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,038$) (Tablo IX-Şekil 10).



Şekil 10. Vitamin D düzeyi ile evreleme arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Vitamin D düzeyi ile erken ve ileri evre tm ilişkisinin incelenmesinde; 3 grubun tümör boyutları farkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P=0,144$) (Tablo IX).

Tablo X. D Vitamini Düzeyi Le Grade, Subtipi ve Multisentrisite

		D vitamin düzeyi												P Değeri												
		<12,5						=12,5-25							>25						Total					
		(n=59)						(n=53)							(n=13)						(N=125)					
		n	(%) ¹	(%) ²	N	(%) ¹	(%) ²	n	(%) ¹	(%) ²	n	(%) ¹	(%) ²		n	(%) ¹	(%) ²									
Grade																										
low 1-2		39	50,0%	66,1%	30	38,5%	56,6%	9	11,5%	69,2%	78	100%	62,4%	0,536												
high 3		20	42,6%	33,9%	23	48,9%	43,4%	4	8,5%	30,8%	47	100%	37,6%													
Sub Tipi																										
Luminal A		23	40,4%	39,0%	27	47,4%	50,9%	7	12,3%	53,8%	57	100%	45,6%	0,881												
Luminal B		13	50,0%	22,0%	10	38,5%	18,9%	3	11,5%	23,1%	26	100%	20,8%													
Her 2/neu +		6	50,0%	10,2%	5	41,7%	9,4%	1	8,3%	7,7%	12	100%	9,6%													
Tripple -		17	56,7%	28,8%	11	36,7%	20,8%	2	6,7%	15,4%	30	100%	24,0%													
Multisentrisite																										
multisentrisite yok		38	48,7%	64,4%	35	44,9%	66,0%	5	6,4%	38,5%	78	100%	62,4%	0,179												
multisentrisite var		21	44,7%	35,6%	18	38,3%	34,0%	8	17,0%	61,5%	47	100%	37,6%													
Pearson Chi-Square Test(monte Carlo) - Linear-by-Linear Association Test(Monte Carlo) One-Way Anova (Bootstrap) Test																										
Max. Maximum Min. Minimum (%) ¹ : Satıra Göre Yüzde alındı - (%) ² : Sütuna öre Yüzde alındı																										

Tümör subtipinin D vitamini düzeyine göre değerlendirilmesinde; 57 (45,6%) hastanın Luminal A, 26 (20,8%) hastanın Luminal B, 12 (9,6%) hastanın Her 2/neu+, 30 hastanın (24,0%) Tripple negative olduğu tespit edildi. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,881) (Tablo X).

Tümör grade'nin D vitamini düzeyine göre değerlendirmesinde; 78 hastanın (62,4%) low grade(1-2) olduğu 47 hastanın (37,6%) high grade(3) olduğu tespit edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (P=0,536) (Tablo X). Multisentrisitenin D vitamini düzeyine göre değerlendirilmesinde; 78 (62,4%) hastada multisentrisitenin olmadığını, 47 (37,6%) hastada multisentrisitenin olduğunu tespit ettik. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,179) (Tablo X).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda meme kanserli olgularda D vitamini düzeyleri ile prognostik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu şekilde adjuvan tedavinin ve cerrahinin önceden kolaylıkla belirlenebilecek olan bu prognostik faktöre göre planlanmasının avantajlarının değerlendirilmesi hedeflendi. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bulgular: (a) D vitamini seviyesi $<12,5$ olan hastalarda N2 olanlar daha fazla iken, D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda N0 olanların daha fazla olduğunu, D vitamini seviyesi arttıkça daha lenf nodu sayısının azaldığı ve metastatik lenf nodu olmadığı tespit edildi. (b) D vitamini seviyesi $<12,5$ olan hastalarda Evre 3A hastalık daha fazla iken, vitamin seviyesi arttıkça evrenin düştüğünü ve D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda Evre 2A hastalığın daha fazla olduğunu tespit ettik. (c) D vitamini düzeyi $<12,5$ olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hastalara daha sık rastlanırken, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hasta yoktu ve D vitamin seviyesi arttıkça tümör çapı küçüldü. (d) D vitamini düzeyi $<12,5$ olan hastalarda ileri evre tümörlere daha sık rastlanırken D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda erken evre tümörlere daha sık rastlandığını ve D vitamini seviyesi arttıkça erken evre tümörlere daha sık rastlandığını tespit ettik.

Vitamin D ve kanser ilişkisi; ilk defa 1980 yılında Garland yaptığı çalışmayla kolon kanserinin kuzey Amerika’da daha çok görüldüğünü, gün ışığı ve D vitamini üretimi ile ilişkilendirerek ortaya koymasıyla gündeme gelmiştir. Daha sonra bu hipotez 18 farklı kanser türüne de uyarlanmıştır. Garland ve arkadaşlarının çalışmasında meme kanseri mortalitesi ve güneş ışığı arasında güçlü bir ters ilişki gösterilmiş. Aynı protektif etki melanoma, kolon CA ve prostat CA için de bulunmuştur(101).

Kanser mortalitesinin ekvatordan uzaklaştıkça arttığı geçen yüzyılın başlarında bildirilmiştir. 1940’lı yıllarda kanser mortalitesinin kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre yüksek olduğu, 1980’li yıllarda ise kolo-rektal kanser ve yaşanan enlem arasındaki ilişki bildirildi. Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu gösterildi. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu klinik çalışmalar olup güneş ışınlarından yeterince faydalanamayan dolayısıyla D vitamini düzeyi düşük olan ülkelerde yapılmıştır. 1095 erkek olguyu içeren bir çalışmada serum 25(OH) D düzeyinin 25 nmol/L nin üzerinde bulunmasının total kanser insidansını %17

oranında azalttığı bildirilmiştir. 16.818 erişkini içeren geniş ölçekli bir başka çalışmada total kanser mortalitesi ile D vitamini arasında bir ilişki saptanmamıştır. Diğer yandan oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı, kanser tiplerine göre farklılık göstermektedir. Örnek olarak; D vitamini desteği sağlananlarda meme kanseri riski düşük bulunmuş iken kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlar farklılık arz etmektedir. Bir başka çalışmada D vitamini düzeyi ile kolo-rektal kanser sıklığı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada serum 25(OH) D düzeyi 80 nmol/L nin üzerinde bulunan olgularda, 50 nmol/L nin altında olanlara göre kolo-rektal kanser sıklığında %72 oranında azalma saptanmıştır(102-107). Vitamin D ve kanser sıklığını inceleyen bazı araştırmalarda da D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyonun olduğunu; D vitamini düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğini işaret etmektedir. D vitamini düzeyinin normal olduğu bölgelerde D vitamininin kanser insidansı üzerine olan faydası belirsizdir(108). Prospektif ve retrospektif çok sayıda çalışma D vitaminin yetersiz olduğu durumlarda kolon, prostat ve meme kanserinin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur(109-113).

Rossi ve arkadaşlarının yaptıkları vaka kontrollü çalışmada; D vitamini alımı ile meme kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir. D vitamini içeren besin kaynakları hakkında bilgilerin toplanma aşamasında 78 maddelik yiyecek sıklığı anketi kullanılmıştır. Yüksek D vitamini alan kadınların düşük D vitamini alan kadınlara kıyasla %34 daha az meme kanseri riski taşıdıkları ortaya konmuştur(114). Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyleri ile tümör boyutu, lenf nodu sayısı ve tümör evresi arasında bağlantı olabileceği saptandı. D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hastalara daha sık rastlanırken, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hasta yoktu. D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda N2(4-9) lenf nodu tespitinin daha fazla olduğunu, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda N0 lenf nodu tespitinin daha fazla olduğunu, D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda ileri evre tümörlere daha sık rastlanırken D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda erken evre tümörlere daha sık rastlandığını ve D vitamini seviyesi arttıkça erken evre tümörlere daha sık rastlandığını tespit ettik. Operabl meme kanserli olgularda yapılan bu çalışmada Evre 3B ve Evre 4 yoktu. Ayrıca Evre 0,1 ve 2A erken evre alınmıştır.

D vitamini dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (DVR) geni renal hücreler dışında meme dokusunda da eksprese olabilmektedir. Memede sentez

edilen aktif D vitamininin daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü saptanmıştır(115).

Genelde vitamin alımının, kanser oluşumunu önlediği, özellikle A, C, D ve E gibi antioksidan vitaminlerin gerekenden biraz fazla alınmasının yararlı olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca kanser riskini azaltmak için besinlerin saklanması ve pişirilmesi sırasında da bazı noktalara dikkat etmek gerekmektedir. Besinlerin tütülenmesi, ızgara üzerinde veya ateşe çok yakın pişirilmesi, tuzlanması, salamura ve turşu şeklinde saklanması sonucu bazı kanserojen maddelerin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ayrıca besinlerin aşırı derecede saflaştırılması, kanserden korunmada önemli bir etkiye sahip olan posanın kaybına; hatalı pişirilmesi ise, kanserden korunmada önemli etkisi olan vitaminlerin yok olmasına ve kanserojen maddelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır(116-118).

Klinik verilere göre D vitamini düzeyinin ortalama 50-70 ng/ml değerlerinde olması önerilirken meme kanseri tedavisinde, bu düzeyin 70-100 ng/ml arasında olması tedavi seyrini olumlu yönde değiştirmesi sebebiyle özellikle önerilmektedir. D vitamini seviyesinin 30 ng/ml üzerinde olan ve meme kanseri tedavisi alan hastalarda, 20 ng/ml altında olanlarla karşılaştırıldığında; % 50 oranı gibi çok büyük bir yüzde de metastaz riskini azalttığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla özellikle meme kanseri tedavisi alan kişilerde kan serum D vitamini seviyesi; 50-70 ng /ml altında ise D vitamini seviyesini artıracak tedavi kürünün başlanması önerilmektedir. D vitamini ve metabolitlerinin hormonal bazlı kanserlerin tedavisinde bazı önemli görevleri; fazla östrojen üretimini baskılamasıdır dolayısıyla östrojen balansının bozulmasını engeller. Cox-2 enzim sentezini baskılamakta dolayısıyla cox-2 enziminin fazla miktarda prostaglandin üretimine girmesini engellemektedir. Prostaglandinler, cox-2 enzimiyle birlikte, immün sistemi baskılamakta dolayısıyla tümör hücrelerinin tahrip edilmesini engellemekte ve onların büyümesine hatta metastazlara sebep olmaktadır. E-cadherin üretimini artırmakta bu ise büyüme ve metastazı engellemektedir. Metastazın sorumlularından olan; Matrix metalloproteinaz (mmps), ürokinaz tipli plazminojen aktivatörü ve doku plazminojen aktivatorlerini inhibe ederek yayılım ve metastazı önler. Hormon reseptörü pozitif olan kanser savaşılarında, potansiyel kanser hücrelerinin tamoksifen adlı ilaca karşı direnç geliştirmesini önler ve etkinliğini artırır(119-123).

Wu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada D vitamini metabolizmasının kanser üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında D vitaminin endokrin sisteminden bağımsız olarak kemik hastalarında, tüberkülozda, DM'da ve kardiyovasküler hastalıklarda etkili olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca D vitaminin kanser hücrelerinde anjiyogenezis ve metastazı baskıladığını da vurgulamışlar. Özellikle güneş ışığına maruziyetle artan D vitamini seviyeleri sayesinde deri, prostat, meme, kolon, yumurtalık, böbrek ve mesane kanserlerinde mortalitenin azaldığını belirtmişlerdir (124). Katherine ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 40 ng/mL üstü D vitamini seviyelerinin meme kanseri risklerini azaltabileceğini vurgulamışlardır(125). Peppone ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanserli hastalarda D vitamini seviyelerini yetersiz bulmuşlardır. Peppone meme kanseri tedavisi alan hastalarda D vitamini seviyelerine mutlaka bakmak gerektiğini eğer yetersiz ise takviye edilmesinin uygun olduğunu vurgulamışlardır(126). Biz de çalışmamızda D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda ileri evre tümörlere daha sık rastlandığını, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda erken evre tümörlere daha sık rastlandığını, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda düşük grade tümörlere daha sık rastlandığını tespit ettik.

Rashid ve arkadaşları Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi ve Meme Kanseri Riski arasındaki ilişki, Pakistanlı Vaka-Kontrol Çalışmalarında meme kanseri mutasyonları ile D vitamini seviyesi arasında ilişki olabileceğini tespit etmişlerdir(127). Chiang ve arkadaşlarının yaptıkları D vitamini analoglarının meme kanserinin metastaz potansiyeli üzerine çalışmada; yeterli D vitamininin metastazları azaltabileceği üzerine vurgular yapmışlardır(128). Grostky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BRCA1 geni ile doğan kadınların hayatlarının belli bir döneminde meme kanseri olma ihtimallerinin yüksek olduklarını tespit etmişlerdir. Meme kanseri tedavisi için kullanılan D vitamininin BRCA1 genindeki bozulmayı azaltarak kanser oluşumunu engelleyebileceğini ve ilerlemesini durdurabileceğini tespit etmişlerdir(129). Park ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Koreli kadınlarda Serum 25(OH) vitamin D eksikliği ile meme kanseri arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmaya 3664 meme kanserli hasta dahil edilmiş. Çalışmada 25(OH) vitamin D seviyeleri ile meme kanseri risk faktörleri, menapoz durumu ve hormon reseptörü sınıflandırılmış. Çalışmalarında D vitamininin meme kanseri üzerinde anlamlı düzeyde koruyucu etkisi olduğunu kanıtlamışlardır(130). Biz de çalışmamızda D vitamini

düzeyi >25 olan hastalarda Luminal A subtipinin daha fazla görüldüğünü, D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda Her 2/neu+ subtipinin daha fazla görüldüğünü tespit ettik.



6. SONUÇ

Çalışmamızda; D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda N2(4-9) lenf nodu tesbiti daha fazla iken, D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda N0 lenf nodu tesbitinin daha fazla olduğunu, D vitamini seviyesi arttıkça daha lenf nodu saptanma olasılığının azaldığı tespit edildi. D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda Evre 3A hastalığın daha fazla iken, vitamin seviyesi artıkça evrenin düştüğünü ve D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda Evre 2A hastalığın daha fazla olduğunu tespit ettik. D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hastalara daha sık rastlanırken, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hasta yoktu. D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda ileri evre tümörlere daha sık rastlanırken, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda erken evre tümörlere daha sık rastlandığını ve D vitamini seviyesi arttıkça erken evre tümörlere daha sık rastlandığını tespit ettik.

ÖZET

MEME KANSERİNDE 25(OH) HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

GİRİŞ: Meme kanseri kadınlarda en sık saptanan kanser türüdür. Prognozunu etkileyen en önemli faktörler aile öyküsü, çift taraflı tutulum, Estrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü(PR), histoloji, diferansiasyon, proliferatif indeks, yaş, cinsiyet, evre, aksiller lenf nodu tutulumu ve beslenme şeklinde sıralayabiliriz. Birçok çalışmada, sebze ve meyveden zengin diyetin riski azalttığı belirtilmiştir. Özellikle D vitamininin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve otoimmün hastalıklarda etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu kanıtlanmıştır. Çalışmamızda meme kanserli olgularda D vitamini düzeyleri ile prognostik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve adjuvan tedavi sonrası yapılan cerrahinin bu prognostik faktöre göre planlanmasının avantajlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2013-2014 yılları arasında meme kanseri tanısı alan ve opere edilen 125 kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait 25 (OH) hidroksi vit D değerleri kaydedildi ve 3 (üç) gruba ayrıldı (grup 1: <12.5 ng/dl [düşük], grup 2: 12.5-25 ng/dl [normal kabul edilebilir düzey ülkemizde], grup 3: >25 ng/dl [yüksek]). Olgulara ait cerrahi sonrası patoloji sonuçları değerlendirildi; demografik veriler, aksiller lenf nodu sayısı, tümör evresi, tümör grade'i, uzak organ metastaz varlığı, moleküler alt tipler, HER2, ER, PR durumları ile vit D düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda N2 lenf nodu tesbiti daha fazla iken, D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda N0 lenf nodu tesbitinin daha fazla olduğunu, D vitamini seviyesi arttıkça daha lenf nodu sayısının azaldığı tespit edildi ($P=0,021$). D vitamini seviyesi <12,5 olan hastalarda Evre 3A hastalık daha fazla iken, vitamin seviyesi artıkça tümör evresinin düştüğünü ve D vitamini seviyesi >25 olan hastalarda Evre 2A hastalığın daha fazla olduğunu tespit ettik ($P=0,038$). D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hastalara daha sık rastlanırken, D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda tümör boyutu 2-5 cm arasında olan hasta yoktu ve D

vitamin seviyesi arttıkça tümör çapı küçüldü. D vitamini düzeyi <12,5 olan hastalarda ileri evre tümörlere daha sık rastlanırken D vitamini düzeyi >25 olan hastalarda erken evre tümörlere daha sık rastlandığını ve D vitamini seviyesi arttıkça erken evre tümörlere daha sık rastlandığını tespit ettik.

SONUÇ: D vitamini seviyesi arttıkça; tutulan lenf nodu sayısında azalma olduğunu, daha düşük evre tümör ve daha küçük tümörlere rastlandığını tespit ettik.

Anahtar Sözcükler: Meme Kanseri, 25(OH) Vitamin D, Östrojen Reseptörü(ER), Progesteron Reseptörü(PR), Aksiller Lenf Nodu



ABSTRACT

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE 25(OH) VITAMIN

D IN BREAST CANCER

INTRODUCTION: Breast cancer is the most frequent type of cancer in women. The most important factors that affect the prognosis are family history, bilateral involvement, Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), histology, differentiation, proliferative index, age, gender, stage, axillary lymph node involvement and nutrition. In many studies, it was stated that vegetable and fruit rich dietary had reduced the risk. Particularly, the Vitamin D was determined to be effective in cancer, cardiovascular diseases, diabetes and autoimmune diseases. Besides, the colon, prostate and breast cancer incidences were proved to be lower in regions with plenty of UV rays. In the present study, it was aimed to evaluate the relationship between the Vitamin D levels and the prognostic features in patients with breast cancer and the advantages of planning the surgery after adjuvant therapy with regard to prognostic factor.

MATERIAL AND METHOD: The study involved 125 female patients who were diagnosed with breast cancer and operated between the years 2013 - 2014 in Adnan Menderes University Medical Faculty General Surgery Clinic. 25 (OH) hydroxy Vitamin D values of the patients were recorded and divided into 3 (three) groups (group 1: <12.5 ng/dl [low], group 2: 12.5-25 ng/dl [normal acceptable level in our country], group 3: >25 ng/dl [high]). The postoperative pathology results of the patients were evaluated; the relationship between the Vitamin D levels and demographic data, number of axillary lymph node, tumor stage, tumor grade, distant organ metastasis presence, molecular subtypes and HER2, ER, PR states was statistically evaluated.

RESULTS: While N2 (number of lymph node 4-9) was determined to be higher in the patients with Vitamin D level of <12.5, N0 (no lymph node) was determined to be higher in the patients with Vitamin D level of >25 and decreased the number of lymph node was determined with increasing level of Vitamin D ($P=0.021$). While the Stage 3A disease was higher in patients with Vitamin D level of <12.5, it was determined that the level of tumor decreased with increasing vitamin level and the Stage 2A disease was higher in patients with Vitamin D level of >25 ($P=0.038$). While the tumor size

between 2-5 cm was higher in patients with Vitamin D level of < 12.5 , there was no 2-5 cm size tumor in patients with Vitamin D level of >25 and the tumor diameter decreased with increasing level of Vitamin D. While the advanced stage tumors were higher in patients with Vitamin D level of <12.5 , the early stage tumors were higher in patients with Vitamin D level of <25 and it was determined that the early stage tumors were seen more frequently with increasing level of Vitamin D.

CONCLUSION: It was determined that the number of the held lymph node is decreased, lower stage tumors and smaller tumors were encountered with increasing level of Vitamin D.

Key Words: Breast Cancer, 25(OH) Vitamin D, Estrogen Receptor(ER), Progesterone Receptor(PR), Axillary Lymph Node

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 2002.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2008;56:106-30.
3. Ceber E, Sogukpinar N, Mermer G, Aydemir G. Nutrition, Lifestyle, and Breast Cancer Risk among Turkish Women. Nutrition and Cancer 2005;53(2):152-159.
4. World Health Organization. Cancer Control Programme, Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Breast cancer: Prevention and control. Erişim adresi: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> Erişim tarihi: 12.03. 2013.
5. Ronco AL, Stéfani E, Stoll M. Hormonal and metabolic modulation through nutrition: Towards a primary prevention of breast cancer: The Breast 2010;19(5):322-332.
6. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007. Erişim adresi: <http://eprints.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf>. Erişim tarihi: 27.09.2013.
7. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between thirty European countries: Retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2010;341(7768):1-7.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı. Erişim adresi: <http://kanser.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html> Erişim Tarihi: 12.05.2013.
9. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. N Engl J Med 1992;326:1756-61.
10. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP: The natural history of hormon receptor-positive breast cancer. Oncology 2012;26:688-94, 696.

11. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:5697-704.
12. Willett W. Nutrition and Cancer: The Search Continues. *Nutrition and Cancer* 2008;60(5):557-9.
13. Löf M, Sandin S, Lagiou P, Hilakivi-Clarke L, Trichopoulos D, Adami H-O et al. Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health record. *British Journal of Cancer* 2007;97(2007):1570-1576.
14. van Gils CH, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F et al. Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer. *Journal of American Medical Association (JAMA)* 2005;293(2):183-193.
15. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: Karger AG* 2003: 1-13.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
17. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
18. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
19. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34.
20. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
21. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400. Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8: 103- 107.
22. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.

23. Harold JB, Jay RH, Monica M et al: Malignant Tumors Of The Breast. DeVita, Hellman, And Rosenberg's: Cancer; Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Vol: Two, Philadelphia; 2008; pp: 1606-1654
24. TC Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2005 yılı Türkiye Kansere İstatistikleri
25. Brenin DR, Morrow M, Moughan J: Management of Axillary Lymph node in breast cancer; A National patterns of care study of 17,151 patients, Ann surgery, 1999; 30; 686-91.
26. Bernard F, Kent O, Richard GM, et al: Neoplasms of the Breast In:Cancer Medicine 4th edition Williams&Wilkins.1997:2349-429.
27. De Marquegui A,Huish M (1999) A woman's sexual life after an operation. BMJ,318: 178-181
28. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. Anat Rec. 135: 153-167; 1959
29. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast. 3rd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 516-576; 1986.
30. Jamal A, et al. 2006 American Cancer Society Inc. Surveillance Research.CA Cancer Journal Clinic: 2006; 56; 56; 108-30
31. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. In: Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. Principles of surgery, vol 1.Ed. 6th edition. New York , Mc Graw Hill. 531-593; 1994
32. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Physiologic considerations in normal, benign and neoplastic states. In: Thomas AM, Brian JR. Physiologic basis of modern surgical care. USA, Mosby. 1019-1056; 1988
33. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. In: Vol 1. Ed: Kirby IB, Coppeland EM. 2nd edition, W.B.Saunders. USA: 38-50; 1988
34. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. Cancer of the breast. Ed: Donegan WL, Spratt JS. 4th edition. W.B.Saunders USA: 43-51; 1995

35. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. In: Chapter 2. Disease of the breast. Ed: Haagensen CD. 3rd edition. W.B.Saunders Philedelphia : 47-55; 1986
36. <http://www.kanser.gov.tr/html>.Erişim tarihi:26.10.2011
37. Gül A: Meme Kanseri Ameliyatlarından Sonra Lenfödemın Önlenmesinde Basit Lenf Drenajı Masajı ile Aromatik Yağlarla Yapılan Basit Lenf Drenajı Masajının Karsılaştırılması. Yayınlanmamış Doktora Tezi, M.Ü sağık Bilimleri Enstitüsü, 2005
38. Isern A.E, Tengrup I, Loman N, Olsson H, Ringberg A: Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Aesthet Surg13 (1), 2007.
39. Can G: Meme Kanserli Hastalarda Yorgunluğun ve Bakım Gereksinimlerinin Değerlendirilmesi, Yayınlanmamış Doktora Tezi. İ.Ü Sağık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2001
40. Karabacak Ü: Meme Kanserli Hastalarda Konforu Destekleyici Hemsirelik Bakımının ve Eğitimin Radyoterapi Uygulaması ile Etkilesimi, İstanbul Üniversitesi, Sağık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2004
41. Güllüoğlu B.M. Risk factors. In: Essentials in the Management of Breast Diseases. Ed: Gazioğlu E. Celcius M.P, Bucharest; 131-145, 2005.
42. Eroğlu K: Meme kanserinin kontrolünde yeni yaklaşımlarda hemsirenin rol sorumlulukları. Meme Sağık Kongresi, Hemsirelik Kursu Notları, Ankara, 2007
43. Güllüoğlu B.M. Etiology. In: Essentials in the Management of Breast Diseases. Ed: Gazioğlu E. Celcius M.P, Bucharest; 128-130, 2005
44. Spratt JS, Donegan WL: Screening and follow-up. In Donegan WL, Spratt JS(eds) Cancer of breast.Philadelphia,W.B Saunders co,1995
45. Foster RS, Costanza MC: Breast self examination practices and breast cancer survival. Cancer .1984;53:167
46. US Preventive Services Task Force : Guide to clinical preventive services ,ed 2.Baltimore,Maryland ,Williams and Wilkins 1996.

47. Meme hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Meme hastalıkları grubu.2003
48. UK trial of early detection of breast cancer group. First results on mortality reduction in the UK trial of early detection of breast cancer. Lancet 1988;411-415
49. Gasrtrin G, Miller AB, To T et al: İncidence and mortality from breast cancer in the MAMA. Program for screening in Finland, 1973-1986, Cancer 73:2168,1994
50. Tabar L, Duffy SW, Vitak B et al, The natural history of breast carcinoma, What have we learned from screening? Cancer 1999;86: 449-461
51. Feig SA, Ductal carcinoma in situ, İmplications for screening mammography Radiol Clinic North Am 2000;38: 653-668
52. Tabar L, Vitak B, Chen HH, The Swedish two-country trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clinic North Am 2000; 38: 625-661
53. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, Diagnosis of breast cancer: Contribution of US as an adjunct to mammography, Radiology 1999;213:413-422
54. Reynolds HE, Sonographically guided breast interbention, Applied Radiology 1995;25-31
55. Bruneton JN, Caramella E, Axillary node metastasis in breast cancer: Preoperative detection with US. Radiology 1986;158: 325-326
56. Engin K, Meme Kanserleri, 1.baskı; Bursa: Nobel Tıp Kitapevi;2005
57. Harold JB, Jay RH, Monica M et al: Malignant Tumors Of The Breast. DeVita, Hellman, And Rosenberg's: Cancer; Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Vol: Two, Philadelphia; 2008; p: 1618-161
58. Can G: Meme Kanserli Hastalarda Yorgunluğun ve Bakım Gereksinimlerinin Değerlendirilmesi, Yayınlanmamış Doktora Tezi, İ.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2001
59. Bozfakıoğlu Y, Dağoğlu T, İğci A, Keçer M, Müslümanoğlu M, Özmen V, Ünal M: Meme Kanseri. Ed: Kalaycı G.Genel Cerrahi, Tayf Ofset, İstanbul,2002

60. Mathes S, Lang J: Breast Cancer: Diagnosis, therapy and postmastectomy reconstruction. Ed: Hentz V, Mathes S. Plastic Surgery. Elsevir Inc. Philadelphia, 2006
61. Ward B, Reis A: Breast Disease. Ed: Noble J, Primary Care Medicine, Third edition, Mossby St. Loussis, pp: 364-367, 2001
62. Tominaga T, Takashima S, Danno M: Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer. Br JSurg; 91: 38-43, 2004
63. Dağoğlu T: Selim ve Habis Meme Hastalıkları Cerrahisi. Ed: Kalaycı G, Genel Cerrahi, s. 594-606, Tayf Ofset, İstanbul, 2002
64. Honig S: Incidence, trends and the epidemiology of Breast Cancer. Ed: Spear S, Willey S, Surgery of Breast, Lippincott Williams, Philadelphia, 2006
65. Çolak A: Meme Kanseri Hastalarda Serum Leptin Düzeyleri ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi, Sağlık Bakanlığı. Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004
66. Can Z, Emiroğlu M, Kaya B, Serel S, Sen Z: İmplant ve doku genişleticiler ile meme rekonstrüksiyonu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, cilt 57, Sayı 3, Ankara, 2004
67. Pertek J: Modifiye radikal mastektomi. Ed: King TA, Borgen PI, Meme Cerrahi Atlası, Turgut Yayıncılık, 2007
68. Burstein H.J, Winer E.P. Primary care for survivors of breast cancer. N Eng J Med 343: 1086-1094, 2000
69. Cody H: Meme Koruyucu Tedavi Ed: King, T, Borgen P, Meme Kanseri Cerrahi Atlası, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2007
70. Duff M, Hill DK, McGreal HG, Walsh S, McDermott EW, O'Higgins N.J. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. Br J Surg; 88: 14-17, 2001
71. Gradishar W.J. :The future of breast cancer: the role of prognostic factors. Breast Cancer Research Treatment 2005;89 Suppl 1:s. 17-26, 2005

72. Güllüoğlu B.M, Cingi A, Cakir T, Gercek A, Barlas A, Eti Z: Factors related to post treatment chronic pain in breast cancer survivors. The interference of pain with life functions. *Int J Fertil Womens Med* 2006; 51: 75-82, 2006
73. Hogle P, Quinn, E, Heron D: Advances in Brachtherapy : new approaches to target breast cancer, *Clinical Journal of Oncology Nursing* ,7(3):324-328, 2003
74. Haydaroğlu A, Kamer S, Yalman D, Özşaran Z, Dubova S, Aras A, Bölükbaşı Y, Yılmaz R: Mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi: 1494 olgu değerlendirilmesi. *Meme Sağlığı Dergisi*, cilt 2, sayı 2, s.77-84, 2006
75. Haydaroğlu A, Özşaran Z, Akagündüz Ö, Arun S, Yalman D, Dubova S, Aras A, Kapkaç M, Özdemir N: Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme kanserlerinde lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. *Meme Sağlığı Dergisi*, cilt 2 ,sayı 2, s.71-76, 2006
76. Dinçer M: Mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi: Tartışılan endikasyonlar. *Meme Sağlığı Dergisi*, cilt 4, sayı 1, s. 9-14, 2008.128
77. Turna H: Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ve hormonal tedavi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 54. Aralık; s. 105 – 109, 2006
78. Baum M. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer: where are we now? *Eur J Cancer*; 41: 1997-1677, 2005
79. Shapiro C.L, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal Medicine* 2001; 344: 1997-2008
80. Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coates A.S, Thürlimann B, Senn H.J. Panel members. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583, 2005
81. Gülcü D. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında D vitamini düzeyleri. 2011, T.C. sağlık bakanlığı Bakırköy kadın doğum ve çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi çocuk kliniği, Uzmanlık tezi, 63 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. S. Erdal Adal).
82. Değişli CM. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda verilen D vitamini tedavisinin dolaşımdaki hsp-90 ve ck-18 düzeyleri üzerine etkisi. 2010, Selçuk

- Üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü, doktora tezi, 94 sayfa, Konya, (Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı)
83. Türken M. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus hastalıklarının patogeneğinde D vitamini eksikliğinin rolünün araştırılması. 2011, T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi, 82 sayfa, Diyarbakır, (Prof. Dr. Leyla Çolpan).
84. Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. 2011, İstanbul Üniversitesi Çocuk sağlığı Enstitüsü, Uzmanlık tezi, 86 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. E. Gülbin Gökçay)
85. Yumrutepe T. Evre 1-3 koah hastalarında D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyonları, fiziksel performans ve denge arasındaki ilişki. 2011, İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi, Uzmanlık tezi, 125 sayfa, Malatya, (Doç. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur)
86. Kurt A. Üreme çağındaki obez kadınlarda vitamin D düzeyi ve metabolik sendrom ilişkisi. 2011, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 66 sayfa, Mersin, (Prof. Dr. Esen Akbay)
87. Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7): 441-5.
88. Demir S. Türk popülasyonunda vitamin D reseptör gen polimorfizmleri ile prostat kanseri arasındaki ilişki. 2005, Eskişehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 105 sayfa, Eskişehir (Yrd. Doç. Dr. M. Hamza Müslümanoğlu)
89. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. Serum 25- hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 1334-1336.
90. Welsh JE, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr.* 2003; 133: 2425-2433.
91. Berube S, Diorio C, Verhoek-Oftedahl W, Brisson J. Vitamin D, calcium and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(9): 1466-1472.

92. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 370.
93. Bouillon R, Moody T, Sporn M, Barrett JC, Norman AW. NIH deltanoids meeting on vitamin D and cancer conclusion and strategic options. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97: 3-5.
94. Rucker RB. *Handbook of vitamins.* 3rd ed. Marcel Dekker, Inc. New York. 2001: 616.
95. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endoc Rev.* 2005; 26: 662-687.
96. Sergeev IN. Calcium as a mediator of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90(1-5): 419-25.
97. Sergeev IN. Calcium signaling in cancer and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 97(1-2): 145-51.
98. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes Control (Finland).* 2000; 11: 847-52.
99. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: review (United States). *Cancer Causes Control.* 2005; 94: 1867-75.
100. Kim KN. Retinoic acid and ascorbic acid act synergistically in inhibiting human breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2006; 17: 454-462.
101. Garland, F. C., Garland, C. F., Gorham, E. D., & Young, J. F. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*, 1990; 19(6), 614-622.
102. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-143. 13. Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
103. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
104. Kulie T, Groff A, Medmer J, Hounsbell J, Scrager S. Vitamin D: a evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 698-706. 35. Stehcschulte SA, Kirsner RS,

- Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009; 122: 793-802. 36.
105. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-OH(2)D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology* 1981; 108: 1083-1086.
 106. Abe E, Miyaura C, Skagami H, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1,25- OH(2)D₃. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 4990-4994. 38.
 107. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730- 1737.
 108. Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8: 103- 107.)
 109. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-194.
 110. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459. 18.
 111. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-852.
 112. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502- 1508.
 113. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-261.
 114. Rossi, M., McLaughlin, J. K., Laggiou, P., Bosetti, C., Talamini, R., Lipworth, L. La Vecchia, C. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2009; 20(2), 374-378.
 115. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets* Vol 6 Switzerland: S Karger AG 2003: 1-13. Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophy Mol Biol* 2006; 92: 4-8.

116. Uçar N (2001). Kanser ve beslenme. Onkoloji Hemşireliği Hizmet İçi Eğitim Kursu. Editörler: Deniz Şelimen, Serdal Turhal, A Karamanoğlu, Onbir Matbaacılık Yayıncılık Ltd., İstanbul, 99-108.
117. Criss WE, Baysal A (1999). Kanserden Korunmak İçin Beslenme Rehberi. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara
118. Dinçer M (2000). Kanserden korunma. Klinik Onkoloji. Editörler: Erkan Topuz, Adnan Aydınar, Ahmet Nafiz Karadeniz, İÜ Onkoloji Enstitüsü Yayınları:06, Tunç Matbaası, İstanbul, 59-62.
119. Crew KD, Gammon MD, Steck SE, Hershman DL, Cremers S, Dworakowski E, Shane E, Terry MB, Desai M, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Jun;2(6):598-604.
120. Proietti S, Cucina A, D'Anselmi F, Dinicola S, Pasqualato A, Lisi E, Bizzarri M. Melatonin and vitamin D3 synergistically down-regulate Akt and MDM2 leading to TGFβ-1-dependent growth inhibition of breast cancer cells. *J Pineal Res*. 2011 Mar;50(2):150-8.
121. Wang Q, Yang W, Uytingco MS, Christakos S, Wieder R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans-retinoic acid sensitize breast cancer cells to chemotherapy-induced cell death. *Cancer Res*. 2000 Apr 1;60(7):2040-8.
122. Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2151-6.
123. Swami S, Raghavachari N, Muller UR, Bao YP, Feldman D. Vitamin D growth inhibition of breast cancer cells: gene expression patterns assessed by cDNA microarray. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Jul;80(1):49-62.
124. Wu X, Zhou T, Cao N, Ni J, Wang X. Role of Vitamin D Metabolism and Activity on Carcinogenesis. *Oncol Res*. 2014;22(3):129-37.
125. Crew KD, Gammon MD, Steck SE, Hershman DL, Cremers S, Dworakowski E, Shane E, Terry MB, Desai M, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. Association

- between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Jun;2(6):598-604.
126. Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakharia Y, Trump DL, Mustian KM, Janelins MC, Purnell JQ, Morrow GR. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):171-7.
 127. Rashid MU, Muzaffar M, Khan FA, Kabisch M, Muhammad N, Faiz S, Loya A, Hamann U. Association between the BsmI Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene and Breast Cancer Risk: Results from a Pakistani Case-Control Study. *PLoS One*. 2015 Oct 30;10(10):e0141562.
 128. Chiang KC, Yeh TS, Chen SC, Pang JH, Yeh CN, Hsu JT, Chen LW, Kuo SF, Takano M, Kittaka A, Chen TC, Sun CC, Juang HH. The Vitamin D Analog, MART-10, Attenuates Triple Negative Breast Cancer Cells Metastatic Potential. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 21;17(4).
 129. Grotsky DA, Gonzalez-Suarez I, Novell A, Neumann MA, Yaddanapudi SC, Croke M, Martinez-Alonso M, Redwood AB, Ortega-Martinez S, Feng Z, Lerma E, Ramon y Cajal, T, Zhang J, Matias-Guiu X, Dusso A, Gonzalo S. BRCA1 loss activates cathepsin L-mediated degradation of 53BP1 in breast cancer cells. *J Cell Biol*. 2013 Jan 21;200(2):187-202.
 130. Park S, Lee DH, Jeon JY, Ryu J, Kim S, Kim JY, Park HS, Kim SI, Park BW. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jul;152(1)