



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022, 9(2): 256-261

## Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Patolojik Subtiplere Göre D Vitamin Eksikliği; Tek Merkez Deneyim

### Vitamin D Deficiency In Patients With Early Breast Cancer According To Pathological Subtypes; One Center Experience

Gülcan Bulut <sup>1\*</sup>, Melis Rıdvanoğulları Döngel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Medicana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Konak, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Güven Hastanesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankaya, Ankara, Türkiye

e-mail: gulcanbulut07@gmail.com, melisridvanogullari@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7382-0972,

ORCID: 0000-0001-9693-7735

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülcan Bulut

Gönderim Tarihi / Received:01.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 13.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1052112

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** D vitamini, meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın birinci amacı erken evre meme kanserli hastalarda D vitamini eksikliğini ve meme kanseri patolojik subtiplerine göre D vitamini düzeylerindeki farklılıkları göstermektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya erken meme kanseri tanısı almış toplam 208 kadın hasta dahil edildi. Patolojik Subtiplere göre (Lüminal; HER2 pozitif; Üçlü negatif; Üçlü pozitif) dört gruba ayrıldı ve meme kanseri alt tiplerinin ortalama D vitamini düzeyleri, VKİ ve dosya verileri SPPS programına girildi.

**Bulgular:** Ortalama yaş 51.37 +/-10.0 idi. 25(OH)D3 düzeyi ortalama 22.3 +/- 10.6 nmol/L idi. Hastaların % 79.1'inde D vitamini seviyeleri eksikti(<30 nmol / L). Hormon pozitif olan meme kanseri patolojik subtipleri ile hormon negatif subtipler kıyaslandığında hormon pozitif lehine D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Anti-östrojen tedavisi almış veya almakta olan toplam 155 hasta vardı. Anti-östrojen tedavisi almaya devam eden 135 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 20,6 nmol / L iken tedavisi tamamlanan 20 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 23,5 nmol / L idi. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** D vitamini eksikliği meme kanseri alt tipleri ile ilişkili olabilir, ancak hormonal tedavi ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Özellikle kontrollerine devam eden meme kanseri hastalarında D vitamini replasman tedavisi düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** D Vitamin Eksikliği, Meme Kanseri, Patolojik Subtip.

#### Abstract

**Introduction:** Vitamin D has been linked to breast cancer risk. The first aim of this study is to show vitamin D deficiency in patients with early stage breast cancer and the differences in vitamin D levels according to breast cancer subtypes.

**Materials and methods:** A total of 208 female patients diagnosed with early breast cancer were included in the study. According to pathological subtypes (luminal; HER2 positive; triple negative; triple positive). They were divided into four groups and median vitamin D levels, BMI and file data of breast cancer subtypes were entered into the SPPS program.

**Results:** The median age was 51.37 +/-10.0 The average level of 25 (OH) D3 was 22.3 +/-10.6 nmol / L. Vitamin D levels were deficient in 79.1% of the patients (<30 nmol / L). When hormone-positive breast cancer subtypes and hormone-negative subtypes were compared, vitamin D levels in favor of hormone positive were found to be statistically significantly lower. There were 155 patients in total who had or were receiving anti-estrogen therapy. While the average vitamin D level of 135 patients who continued to receive anti-estrogen therapy was 20,6 nmol / L, the mean vitamin D level of 20 patients whose treatment was completed was 23.5 nmol / L. There was no significant

difference.

**Conclusions:** Vitamin D deficiency may be associated with breast cancer subtypes, but has not been shown to be associated with hormonal therapy. Vitamin D replacement therapy should be considered especially in patients with breast cancer who continue their follow-up.

**Keywords:** Breast Cancer, Patological Subtype, Vitamin D Deficiency.

## 1. Giriş

Meme kanseri (MK), kadınlarda görülen kanser vakalarının %30'unu oluşturmaktadır ve kadınlarda görülen en sık kanserdir [1]. MK insidansı oranlarındaki coğrafi farklılıklar; popülasyonlar arasındaki genetik farklılıklardan ve yaşam tarzı ya da beslenme gibi çevresel faktörlerden etkilenir [2]. Çevresel risk faktörleri arasında obezite, immobil yaşam, laktasyonun süresi, eksojen ve endojen hormon düzeyi, radyasyona maruziyet, alkol, sigara kullanımı, D vitamini düşüklüğü sıralanmaktadır.

MK sıklığı ve mortalitesi, düşük güneş ışığı seviyelerine sahip bölgelerde daha yüksek olduğu gösterildi. Bundan sonra MK ile D vitamini arasındaki ilişkisi araştırılmaya başlandı. Steroid yapılı bir hormon olarak bilinen D vitamini bitkisel kökenli ergokalsiferol ve hayvansal kökenli (deride güneş ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenen) kolekalsiferol şeklinde sınıflandırılmaktadır. İlk olarak karaciğerde D vitamini 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25(OH)D<sub>3</sub>'e dönüştürülür. D vitamini bağlayan proteinle dolaşıma geçerek böbreğe taşınır. Böbrekte D vitamini aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e 1,25 hidroksilaz enzimi yardımı ile çevrilmiştir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hücre içerisindeki işlevini reseptörüne bağlanarak göstermektedir.

D vitamini başlıca görevi kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesidir. Aynı zamanda obezite, diyabet, kanser, immün sistem hastalıkları gibi pek çok metabolik durumun patogenezinde rol oynamaktadır [3]. Vücudun D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre karaciğerde depolanan 25(OH)D<sub>3</sub> (kalsidiol)'dir. En aktif D vitamini olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (kalsitriol) ise D vitamini deposunu göstermez. Kalsitriol alt düzeyli laboratuvarlara göre değişmekle birlikte 20-30ng/mL'ye kadar düşüren laboratuvarlar vardır. 25(OH)D düzeyi < 20 nmol/L ise eksiklik, < 30 nmol/L ise yetersiz, >30 nmol/L ise yeterli tercihen istenen değer 40-60 nmol/L, 150 nmol/L ise intoksikasyon kabul edilmektedir. Bu tercih edilen düzeylerde kemik hastalıklarından koruyabileceği iddia edilmektedir [4].

Kanser ve D vitamini ilişkisi ilk olarak 1941 yılında ortaya konulmuştur [5]. D vitamini ile kanser ilişkisi üzerine çalışmalarda, yüksek rakımlı yörelerde yaşayanlarda kanserlerin daha çok görülmesinin, deride yeterli D vitamini sentezlenememesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediği rapor edilmiştir. Güneşle temasın artması ya da ağızdan D vitamini alımı ile kanda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyini artırmasına rağmen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün düzeyi artırmadığına göre kanser riskini nasıl azaltabildiği sorusu gündeme gelmiştir. Bu durumda malign hücrelerde D vitamini reseptörü ekspresyon farkları

dikkati çekmektedir. Vitamin D reseptörü ekspresyon eden malign hücrelerin listesi de bu çalışmalara dayanarak oldukça genişlemiştir [6,7]. 2005 yılında yapılan çalışma da 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin yüksekliği özellikle kolorektal, ayrıca meme ve prostat kanseri riskini azalttığı ortaya konulmuştur[8]. Onkogenik herhangi bir değişiklik durumunda yeterli düzeyde olan D vitamini iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) hücrelerde proliferasyonu azalttığı, apoptozu indüklediği bilinmektedir [9].

MK'nin epidemiyolojik çalışmalarında; düzenli olarak güneş ışığına maruz kalan ve D vitamini miktarı ortalamamın üzerinde kadınlarda, MK insidansının daha düşük olduğunu gösterilmiştir. MK ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan gözlemsel çalışmalarda yüksek 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ile MK riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [10]. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> en düşük çeyrek dilim içindeki kadınlar, en yüksek çeyrek dilimdekilere göre 5 kat daha yüksek MK riskine sahip olduğu gösterilmiştir. D vitamini patofizyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda hem normal meme duktuslarında hem de MK hücrelerinde, D vitamini hidroksillendiği gibi vitamin D reseptörlerine (VDR) de sahip olduğu bulunmuştur [11]. 1980 yılında Colston ve Feldman [12], normal meme dokusunda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bağlanması için spesifik olan VDR ekspresyonunu gösteren ilk kişilerdi. Sonraki çalışmalarda sağlıklı meme dokusu dışında MK hücre hatlarında da VDR ekspresyonunun olduğu ve hatta aşırı ekspresyon olduğu doğrulandı [13]. İn-vitro MK hücrelerinde VDR aktivasyonu sonucunda hücre döngüsünün inhibisyonu, hücre ölümünün indüksiyonu ve farklılaşmanın indüksiyonu açıkça gösterilmiştir [14-15]. İn vitro MK hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve / veya sentetik VDR agonistleri ile hem apoptoz hem de otofajinin indüklediği ortaya koyuldu [16-17]. Bazal benzeri MK hücre hattı dışındaki tüm MK hücre hatlarında 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aracılığı ile otofajinin tetiklendiği gösterildi [18]. Bu çalışmada, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> spesifik otofaji profilinin normal meme bezinde mevcut olduğunu ancak MK ilerlemesi üzerine kaybolduğunu göstermek için Kanser Genom Atlası (TCGA) meme veri setini kullandılar. Tüm bu veriler 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 'nin VDR pozitif MK hücrelerinde hücre döngüsünü, apoptozu ve otofajiyi modüle ettiğini açıkça göstermektedir.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyindeki düşüklük MK gelişimi dışında, metastatik MK ine ilerlemeyle de ilişkilendirilmiştir [19]. İlk çalışmalar, VDR agonistlerinin sadece primer tümör büyümesini azaltmakla kalmadığı aynı zamanda metastatik yayılmayı da baskıladığını göstermiştir [20]. Ooi ve arkadaşları, MK kemik metastazının ksenograft modelini kullanarak, D vitamini eksikliğinde osteolitik lezyonların daha erken ortaya çıktığını ve metastaz gelişen farelerde kontrol

grubuna kıyasla D vitamini eksikliğini daha belirgin olduğunu ortaya koymuş [21]. Bu çalışmada; kemikte metastatik büyümenin engellenmesi, D vitamini tümör hücreleri üzerindeki etkilerinin yanı sıra kemik mikro çevresi üzerindeki etkilerine de bağlanmıştır.

Literatür eşliğinde; D vitamini hem normal meme dokusunda kanser gelişimini engellediği; apoptozu indüklediği ve MKne ilerleyişi azalttığı ve MK hastalarında metastaz gelişimini de azaltabileceği ile ilgili kanıtlar sunulmuştur.

### 1.1 Amaç:

Çalışmamızın asıl amacı, MK tanılı ve erken evre hastalarda D vitamini eksikliğine dikkati çekmek ve yaşam tarzı değişikliğinin önemi vurgulamaktır. Bu çalışmada MK olup tedavisini tamamlamış hastaların kontrol amaçlı onkoloji polikliniğe başvurusu sırasında hastadan antropometrik ölçümleri (boy, kilo) alındı. Aynı kontrol sırasında alınan periferik kan serumunda 25(OH)D3 düzeyi çalışıldı. Tamamı erken evre MK olan bu hasta grubu MK patolojik subtip-lerine göre; ER, PR pozitif, HER2 negatif olan Lüminal tip; ER, PR negatif HER2 pozitif olan HER 2 pozitif tip; ER, PR; HER2 negatif olan üçlü negatif tip; ER, PR ve HER2 üçünde pozitif olduğu üçlü pozitif tip olmak üzere 4 meme kanser alt tipine ayrıldı. Bu çalışmanın ikinci amacı ise MK alt tiplerine göre D vitamini düzeylerindeki farklılıkları göz-termekti. Hormon pozitif MK hastalarında ise hormonal tedavi kullanmaya devam eden hasta-lar ile tedavisi tamamlanmış yani D vitamini düzeyi bakıldığı kontrolünde hormonoterapi alma-yan hasta grubu arasındaki D vitamini düzeyleri arasındaki farklılıkları ortaya koymaktır.

## 2. Materyal ve Metot:

Çalışma tek merkezli olup 2014-2020 yılları arasında Özel Defne Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvurmuş ve erken MK (evre 1,2,3) tanısı almış 208 kadından oluşan retrospektif bir başlangıç kohortunda gerçekleştirildi. Tanı anı veya izlemde evre 4 olan MK hastaları çalışma dışında bırakıldı. Hastalar rutin kontroller için polikliniğimize geldiğinde çalışmaya dahil edildi. Rutin kan kontrolleri sırasında hastaların

serumundan 25(OH)D düzeyi; Arcthi-tect I2000 immünokimyasal lüminesans testi ile analiz edildi (Abbott Diagnostics, ABD).

Boy ve ağırlık, standart aletler (Mewa Gmbtl / Schwerin-M318800) kullanılarak hafif giy-silerde ve ayakkabısız olarak klinik diyetisyen tarafından ölçüldü. BKI, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy karesine bölünmesi ile hesaplandı. Katılımcıları buna göre sınıflandırmak için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen sınıflandırma kullanılmıştır.

Antropometrik ölçümler ve serum 25(OH)D3 vitamini düzeyi dışındaki hastalığa ait veriler retrospektif olarak dosyalardan alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar MK patolojik alt tipleri-ne göre dört gruba ayrıldı (Lüminal; HER2 pozitif; üçlü negatif; üçlü pozitif). D vitamini düzeylerinin MK alt tiplerine göre farklılıkları incelendi. Tüm veriler IBM SPSS 24.0 software programına girildi. Hastaların alt grup karşılaştırmaları Chi-square testi, Student t testi, Mann-whitney U testi kullanılarak yorumlandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri yapılarak istatistiksel açıdan anlamlı olan sonuçlar arasında ilişkilendirme yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

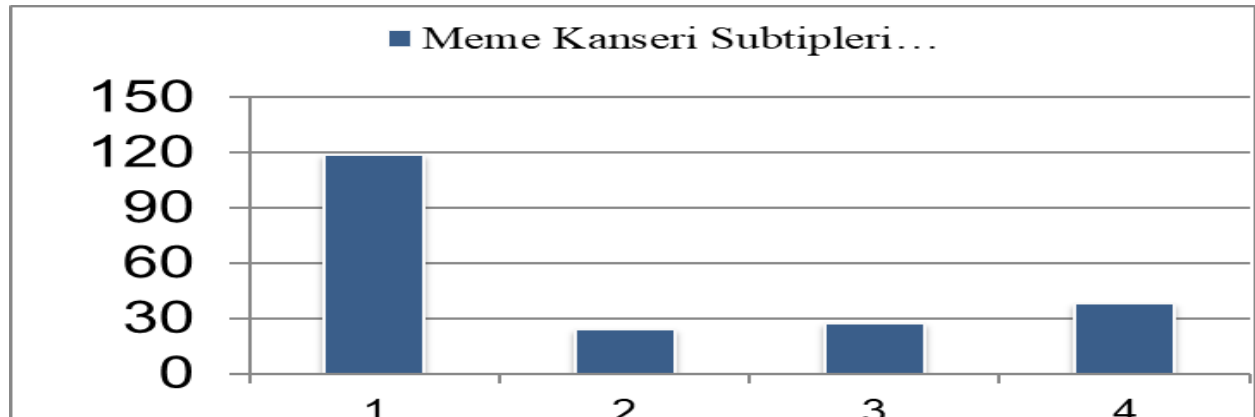
Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi araştırma etik kurulundan 23-2020 nolu etik kurul onamı ve çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

## 2. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya dahil edilen 208 erken evre MK hastasının tanı yaşı ortalaması 51.37 +/-10,0 idi. Bu hastalardan 25(OH)D3 vitamini düzeyi bakılan 196 hastanın kandaki ortalama 25(OH)D3 düzeyi ortalama 22,3 +/- 10,6 nmol / L idi.

MK alt tipleri göre; 119 hasta (% 57,2) lüminal MK'ydi; 24 hasta (% 11,5) HER 2 pozitif MK'ydi; 27 hasta (% 12,9) üçlü negatif MK'ydi; 38 hasta (% 18,2) üçlü pozitif (hormon pozitif, HER 2 pozitif) MK idi. (grafik 1).

**Grafik 1:** 119 hasta (% 57,2) lüminal meme kanseriydi; 24 hasta (% 11,5) HER 2 pozitif meme kanseriydi; 27 hasta (% 12,9) üçlü negatif meme kanseriydi; 38 hasta (% 18,2) üçlü po-zitif (hormon pozitif, HER 2 pozitif) meme kanseri idi.

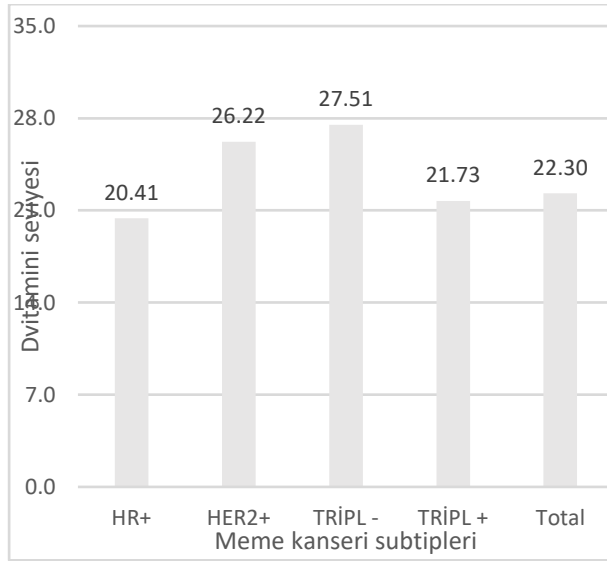


Hastaların % 79,1'inde 25(OH)D3 vitamini düzeyi çalışma başında belirlediğimiz cut off un altında <30 nmol / L yani eksikti (Tablo 1). Halbuki tüm hastalara hastalıklarının bir döneminde D vitamini reçete edilme oranı %82,6 idi. Ortalama 25(OH)D3 düzeyi lüminal MK grubunda 20,4 nmol / L; HER 2 pozitif MK grubunda 26,2 nmol / L; üçlü negatif MK grubunda 27,5 nmol / L; üçlü pozitif MK grubunda 21,7 nmol / L idi (grafik 2). Bu grafikte dikkati çeken Lüminal ve üçlü pozitif yani hormon pozitif iki alt grubun diğer gruplardan daha düşük D vitamini sütununa sahip olması idi. Bunun üzerine ER + meme kanserli hastaların D vitamini düzeyleri ER - diğer gruplara göre istatistiksel olarak da düşük bulundu. (p:0,004)

	SAYI	YÜZDE
DVİT <30	155	79.1%
DVİT ≥30	41	20.9%
Total	196	100%

**Tablo 1:** Çalışma grubu erken evre meme kanseri hastalarında D vitamini düzeyi oldukça düşüktü

**Grafik 2:** Ortalama 25(OH)D3 düzeyi lüminal meme kanseri grubunda 20,4 nmol / L; HER-2 meme kanseri grubunda 26,2 nmol / L; üçlü negatif meme kanseri grubunda 27,5 nmol / L; üçlü pozitif meme kanseri grubunda 21,7 nmol / L idi.



Hormon pozitif gruptaki bu düşüklüğün bir sebebi de anti-östrojen tedavi kullanımı olabileceği için alt grup analiz yapıldı. Anti-östrojen tedavi alan toplam 155 hasta vardı. Bunlardan 76'sı aromataz inhibitörü almıştı, bunlardan 64'ünde ise halen tedavi devam etmekteydi. 79'u ise tamoksifen almıştı ve 71'i halen tedavi almaktaydı fakat bu hastaların 11'i tamoksifenden aromataz inhibitörüne geçiş yapmıştı. Anti östrojen tedavi almaya devam eden 135 hastanın (toplam anti östrojen tedavi alanların %87'si) ortalama D vitamini seviyesi 20,6 nmol / L iken tedavisi tamamlanan 20 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 23,5 nmol / L idi. Sayısal olarak tedavi almayan hastalarda D vitamin seviyesi daha yüksek olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0.05)

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın MK alt tiplerine göre ortalama vücut kitle indeksi VKİ Lüminal alt tipte: 30,9 kg/m<sup>2</sup>; HER-2 pozitif alt tipte: 31,9 kg/m<sup>2</sup>; üçlü negatif alt tipte: 29,24 kg/m<sup>2</sup>; üçlü negatif alt tipte: 29,8 kg/m<sup>2</sup> bulundu. Gruplar arasında VKİ istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05)

### 3.2.Tartışma

MK kadınlarda görülen en sık kanser türü olup, son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi ile daha erken evrede teşhis edilmekte aynı zamanda moleküler patofizyolojisinin aydınlatılması ile tedavi stratejilerindeki gelişmeler hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilenmiştir [22]. Bu nedenle klinik pratiğimizde MK tedavisini tamamlayıp kontrole gelen hastaların sayısı da giderek artmaktadır. Bu hasta grubu için sağlıklı beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir [23]. D vitamininin yeterli seviyede olması da bu yaşam tarzı değişikliklerinin arasında olmalıdır [24]. Çalışmamızda MK erken evre hastalarında D vitamin seviyesi eksikliği araştırıldı.

Çalışmaya katılan toplam 208 kadın hastanın; D vitamini düzeyi bakılan 196 kadın hasta serumunda 25(OH)D3 düzeyi ortalama 22,3 +/- 10,6 nmol / L idi. Lazzeroni ve arkadaşları 25(OH)D3 düzeyleri ve MK arasında U şeklinde bir ilişkinin olduğu ve hem düşük hem de yüksek serum 25(OH)D3 düzeylerinden kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir[25]. MK riski yüksek olan ve MK'nden kür sağlanan kadınlarda D vitamini düzeyleri ölçülmeli ve gerektiğinde D vitamini desteği verilmelidir [4,26]. Literatürde D vitamini eksikliği için ortak bir cut-off değer tanımlanmamış. Bazı çalışmalar 25 (OH)D3 düzeyini <20 nmol/L D vitamin eksikliği olarak kabul ederken özellikle MK hastalarında yapılan çalışmalarda < 30 nmol/L eksiklik kabul edilmiş [27]. Bizim çalışmamızda da <30 nmol /L değerini D vitamin eksikliği olarak kabul ettik ve çalışma grubu hastalarımızın 25(OH)D3 seviyesi % 79,1'inde eksikti. Üstelik bu hastalara tanı veya tedavi sürecinde en az bir defa D vitamin preparatı reçete edilme oranı %82,6' idi. Literatürle benzer olarak; Liang Shi ve arkadaşlarının yaptığı, D vitamini seviyelerinin kanserli bireylerde düşük olduğunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada kanser tanısı almış 1940 bireyin %71'inde serum 25(OH)D3 seviyelerinin yetersiz olduğu belirtilmiştir [28].

MK patolojik subtiplerine bakıldığında; östrojen reseptör ER-pozitif meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin %60-70'ini oluştururken, ER-negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır ve ER pozitif meme kanserlerine göre prognozu kötüdür [29]. Bizim çalışmamızda da lüminal hastalar % 57,2; üçlü pozitif (hormon pozitif, HER 2 pozitif)% 18,2 idi. Toplama bakıldığında ise %75,4'ü hormon duyarlı tümördü. Literatürden fazla olma sebebi çalışmaya tanı anındaki hastalarla değil, MK için kontrole gelen nispeten daha iyi prognozlu hastaların çalışmaya dâhil edilmesiydi.

D vitamini hem normal meme hücresinde hem de meme kanser hücresinde kullanılmaktadır. VDR reseptör ekspresyonu özellikle MK geliştiğinde artar; bu durumda D vitamini kullanımı MK'de artmıştır. Bu nedenle D vitamini eksikliği hem MK'nin gelişiminde hem de MK olan hastalarda progresyon ile ilişkilendirilmiştir [30]. Sharif ve ark (2014) yılında yaptıkları çalışmada MK hastalarının tanı anında ve dokuz yıllık kontrol süreci esnasında 25(OH)D3 seviyeleri nüks gelişmeyen hastalarda >30 ng/ml saptanırken nüks veya metastaz gelişen grupta ise ortalama 25(OH)D3 değeri 17 ng/ml olarak saptandı [31]. MK subtipleri ile 25(OH)D3 seviyesinin ilişkisini sorgulayan çalışmalar ise göstermiştir ki daha agresif tip MK'ne sahip hastalar daha düşük D vitamini seviyeleri göstermektedir [32,33]. Rainville (2009) yaptıkları çalışmada üçlü negatif MK subtipinde ortalama en düşük vitamin D seviyesine sahip olduğu ve yine bu subtipde sahip hastaların büyük oranında vitamin D eksikliği gösterildi [34]. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak; MK subtiplerine göre 25(OH)D3 vitamin seviyeleri hormon pozitif olan lüminal grup (20,4 nmol/L) ve üçlü pozitif grup (21,7 nmol/L) iken; HER-2 pozitif grup (26,22 nmol/L) ve üçlü negatif grup (27,5 nmol/L) idi. HR+ grup HR- gruba D vitamini seviyeleri açısından kıyaslandığında HR+ lehine anlamlı düşük bulundu. Literatür ile bu farklılığın sebebi; hastaların D vitamini seviyeleri yönünden değerlendirmesinin tanı anında yapılmaması olabilir. Aynı zamanda HR+ grup yüksek oranda (%87,5) anti östrojen tedavi alıyordu ve anti-östrojen tedavi de D vitamini seviyesini düşürmüş olabilir. Anti östrojen tedavi ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak için yapılan değerlendirmede ise; anti östrojen tedavisi almaya devam eden 135 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 20,6 nmol / L iken; tedavisi tamamlanmış olan 20 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 23,5 nmol / L idi. Sayısal olarak tedavi devam eden hastalarda D vitamini seviyesi daha düşüktü ama istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Eğer hasta sayısı daha dengeli bir dağılım gösterseydi bu fark anlamlı çıkabilirdi.

D vitamini eksikliği özellikle kadınlarda; aşırı kilolu ve obez hastalarda oldukça yaygın olup, serum 25(OH)D3 düzeyleri, VKİ ile ters orantılı bulunmuştur. Yine obez hastalara, vitamin D destek tedavisi düzenlenmesi önerilmektedir [35]. Çalışma grubumuz ortalama VKİ:30,5kg/m<sup>2</sup> idi. Makbule Neslişah Tan ve arkadaşlarının 45-60 yaş perimenapoz Türk kadınlarda yaptığı çalışmada da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak VKİ:31,9kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuş [36]. D vitamini eksikliği yüksek oranda bulmamızın bir diğer sebebi de çalışma grubumuzun kilolu olmasıydı. Hormon pozitif MK hastalarının hormon negatif hastalara göre daha kilolu olduğu bilinmektedir [37]. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda MK subtipleri arasında ortalama VKİ açıdan istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

25(OH)D3 vitamini seviyelerini VKİ dışında etkileyen diyetle alınan D vitamini seviyesi ve güneş ışınlarına yeterli ve düzenli maruziyettir. Çalışmamızın bir

kısıtlaması olarak bu etkenler değerlendirilmedi. Ama çalışma grubu hastalarının hepsi orta gelişmişlik düzeyindeki bir bölgede ikamet etmekte ve çalışma boyunca güneş ışınlarına aynı şekilde maruz kalmaktadır. Tek merkezli olan çalışmamızda beslenme ve güneş ışınlarına maruziyet tüm hastalarda benzer olduğu varsayılabilir.

MK hastalarında önerilen serum 25(OH)D3 vitamini seviyesi 40-60 nmol/L dir.(38) Polikliniğimizde, bu hastalara hastalıklarının bir döneminde D vitamini reçete edilme oranı %82,6 idi. Fakat yüksek reçete oranlarına rağmen D vitamini eksikliği belirgindi. Amerika Tıp Enstitüsü 70 yaş altı ve 70 yaş üstü erişkinlerde önerilen günlük D3 vitamini alım miktarlarını sırasıyla, 600 IU ve 800 IU olarak bildirmiştir. Özellikle D vitamini kullanmasına rağmen hala serum 25(OH)D3 seviyeleri düşük olan yetişkinler için ise güvenle alınabilecek günlük üst düzey miktarına, 2000 IU'den 4000 IU'ye çıkarılabilir [39,40].

Çalışmamız literatüre önemli bilgiler sağlamasına rağmen bazı kısıtlamaları vardır. Birincisi tanı anı D vitamini seviyeleri retrospektif olarak değerlendirilmedi. İkincisi D vitamini preparatı reçetelenme oranı bu kadar yüksek iken düzenli ve sürekli ilaç kullanımı ile ilgili anket değerlendirmesi yapılmadı. Üçüncüsü serum 25(OH)D3 seviyelerini etkileyen diğer faktörler; diyetle alınan D vitamini ve güneş maruziyeti değerlendirilmedi. Son kısıtlama da çalışmanın dışlama kriteri olması nedeniyle hastaların nüks ve metastaz durumu D vitamini seviyesi ile ilişkilendirilmedi. Hasta grubumuzun uzun dönem takipleri neticesinde ancak bu sonuca varılabileceği için serum 25(OH)D3 seviyelerini ve nüks arasındaki ilişkiyi ileriye dönük olarak planladık.

#### 4.Sonuç

Sonuç olarak; MK tanısı almış ve takip edilen hastalarda D vitamini eksikliği yüksek oranda görülmüştür. D vitamini eksikliği MK patolojik subtipleri ile ilişkili olabilir, ancak hormonal tedavi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu bilgiler ışığında MK'nde özellikle de hormon pozitif MK'nde diğer tedavilere ek olarak destek tedavi niteliğinde D vitamini replasman tedavisi verilmelidir. Ayrıca hastaların D vitamini seviyeleri de takiplerde moniterize edilmelidir. Hastalara D vitamini preparatı kullanmanın önemi anlatılmalı ve D vitamini seviyesini etkileyen kilo kontrolünü sağlamada ve yine güneşten yeterli faydalanmaları konusunda cesaretlendirilmelidir.

#### Referanslar

- 1.Gençtürk N. Meme Kanseri Korunma. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010; 72-82.
- 2.Moorman G and Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:5-14.
- 3.Geçmen Karadağ M, Koçyiğit E. D vitamini sentezi emilimi ve metabolizması. *D Vitamini, Türkiye Klinikleri*; 2019: 1-5.
- 4.Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 1995;17:107S-11S.
- 5.Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research*. 1941;1 :191-195.



6. Welsh J. E. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004, 80:1721
7. Çevik B. Beslenme ve Kanser. *Firat Tıp Derg/Firat Medical Journal* 2017,22(1): 1-7.
8. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer causes control*. 2005, 16(2): 83-95.
9. Kadir M. D vitamininin immun sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. Derleme, *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2013, 20(4):158-161
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012, 33(3):456492
11. Faustino R. Pérez-López, Peter Chedraui and Javier Haya. Vitamin D Acquisition and Breast Cancer Risk. *Reproductive Sciences*. 2009,16: 7-19.
12. Colston and Feldman Demonstration Of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors In Human Skin Biopsies *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980, 6(51):1463-1465
13. T. S. Sevimli ve ark. Meme kanserinde protein ekspresyon değişimleri *Dicle Tıp Dergisi* 2013, 40 (1): 161-168
14. M.O Şahin ve ark. 1.25 vitamin D3 ve Reseptörlerinin İnsan Kanselerindeki Yeri *Türkiye Eriyes kapotoloji Dergisi* 2000, 6 (1,2):73-79
15. Friederic M et. al. Relative Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor, Vitamin D 1 $\alpha$ -Hydroxylase, Vitamin D 24-Hydroxylase, and Vitamin D 25-Hydroxylase in Endometriosis and Gynecologic Cancers. *Reproductive Sciences*. 2007, 14: 486-497.
16. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012, 33(3):456492
17. Welsh J., Vitamin D and breast cancer: Past and present. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2018,177: 15-20
18. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochemical* 2003,88:296-307
19. Garland CF, Garland FC, Gorham ED et.al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *American Journal of Public Health*, 2006, 96(2): 252-61.
20. Zehnder, D, Bland, R, Williams, M.C et. al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001, 86(2): 888-94
21. Ooi LL, Zhou H, Kalak R et.al.Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. *Cancer Research*, 2010, 70(5):1855-44.
22. Koçak S, Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *The Journal of Breast Health, Meme Sağlığı Dergisi* 2011, 7( 2): 47-67
23. Mediha Çetin, Emine Kıyak. D Vitamini Eksikliği Olan Bireylerin Yaşam Tarzlarının Belirlenmesi. *Turk Journal Osteoporos* 2022,28:11-8
24. Çerçi A. Vitamin D and Breast Cancer. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2013, 41(2):172-178
25. Lazzeroni M, Nandini S, Puntoni M, Bonanni B, Gennari A, DeCensi A. The science behind vitamins and natural compounds for breast cancer prevention. *The Breast* 2011,20:36- 41.
26. Alptekin İ. Anti-Kanser Etkiler Işığında D Vitamini ve Kanser. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017,2: 70-74
27. Fidan F., ve ark. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği *Turk J Osteoporos* 2014;20(2):71-74
28. Shi L, Nechuta S, Gao YT, Zheng Y, Dorjgochoo T, Wu J et al. Correlates of 25-Hydroxyvitamin D among Chinese Breast Cancer Patients. *Plos One* 2014;9(1): e86467
29. Öztürk T., Meme Kanserinin Diyet ve Yaşam Tarzı İle İlişkisi Nedir *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2016, 8(4).
30. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *European Journal of Cancer* 2010, 46:2196-2205.
31. Sharif BM, Edward DG, June K, Heather H, Cedrif FG. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer research*, 2014, 34:1163-1166.
32. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* 2016, 66:7-30.
33. M. de La Puente-Yaguë et al. Review Article Vitamin D: And its role in breast cancer. *Journal of Medical Sciences* 2018, 34: 423e427
34. Rainville C, Khan Y, Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases Journal*, 2009, 2; 8390.
35. Aypak ve ark. Obez Hastalarda D vitamini Düzeyi Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* DOI: 10.4274/Haseki.954
36. Tan M et al. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care. *BMC Women's Health* 2014, 14: 38
37. Habib, O. S. et al. Epidemiology of Breast Cancer among Females in Basrah. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*2016, 17: 91-5.
38. Estébanez N.,et al Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports* . 2018, 8:9039
39. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from Institute of Medicine: What clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011,96: 53-58.
40. Colston, K. W. & Hansen, M. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2001, 9: 45-59

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

