

Tiroid Hastalıkları ve D Vitamini Arasındaki İlişki

The Relationship Between Thyroid Diseases and Vitamin D

 Merve KORKMAZ¹

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET

Ergokalsiferol ve kolekalsiferol formunda iki sekosteroidden meydana gelen D vitamini, vücutta özellikle kalsiyum-fosfor dengesinin ve kemik sağlığının korunmasını sağlayan, yağda çözünen bir vitamindir. Yapılan son çalışmalarda sadece kemik ve kalsiyum metabolizmasında görev almadığı, özellikle bağışıklık hücreleri üzerine önemli fonksiyonları olduğu bildirilmiş ve bir immüno-modülatör olarak tanımlanmıştır. D vitamini eksikliği dünyada önemli bir sağlık problemi durumuna gelmiştir ve başta bağışıklık sisteminin neden olduğu otoimmün hastalıklar olmak üzere Tip 1 diyabet, romatoid artrit, sjögren sendromu, multipl skleroz gibi hastalıkları etkileyen prohormon olduğu görülmüştür. Ayrıca serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğünün tiroid kanseri ve diğer kanser türleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nörobilişsel ve kalp damar hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişmesinde risk faktörü olduğu bildirilmiştir. D vitamini, D vitamini reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Belirtilen bu hastalıkların doku ve organlarda yer alan reseptörü ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir. D vitamini reseptörünün ekspresyonu bağırsak hücrelerinde gerçekleştiğinden reseptörlerin burada farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenleyerek tiroid hastalığına neden olduğu ve tiroid hastalıklarının D vitamini ile ilgili olduğu görülmüştür. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi gibi sık görülen tiroid hastalıklarının gelişimden otoimmün faktörler sorumludur. Çalışmalarda kanser hücrelerinde kalsitriol ve D vitamini reseptörü ile bağlantılı enzimlere odaklanılmıştır. Bu nedenle D vitamini eksikliği Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tiroid kanseri ile ilişkilendirilmektedir. Bu derlemenin amacı da D vitamini ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi güncel çalışmalarla ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini; otoimmün tiroid hastalıkları; Hashimoto tiroiditi; Graves hastalığı; tiroid kanseri.

ABSTRACT

Vitamin D, which is composed of two secosteroids in the form of ergocalciferol and cholecalciferol, is a fat-soluble vitamin that maintains calcium-phosphorus balance and bone health in the body. In recent studies, it has been reported that it is not only involved in bone and calcium metabolism, but also has important functions especially on immune cells and has been defined as an immunomodulator. Vitamin D deficiency has become a major health problem in the world and has been shown to be a prohormone affecting diseases such as Type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, multiple sclerosis, and autoimmune diseases caused by the immune system. In addition, low serum vitamin D levels have been reported to be a risk factor in the development of many diseases such as thyroid cancer and other types of cancer, inflammatory bowel disease, neurocognitive and cardiovascular diseases. Vitamin D acts by binding to the vitamin D receptor. These diseases have been shown to be mediated by the receptor located in tissues and organs. Since the expression of the vitamin D receptor occurs in immune cells, it has been observed that receptors regulate the differentiation and proliferation of receptors here, causing thyroid damage and thyroid diseases are related to vitamin D. Autoimmune factors are responsible for the development of common thyroid diseases such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Studies have focused on calcitriol and vitamin D receptor-related enzymes in cancer cells. Therefore, vitamin D deficiency is associated with Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and thyroid cancer. The aim of this review is to demonstrate the relationship between vitamin D and thyroid diseases with current studies.

Keywords: Vitamin D; autoimmune thyroid diseases; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease; thyroid cancer.

Correspondence: Merve KORKMAZ

E-mail: mervekorkmaz4@stu.aydin.edu.tr



Received:06/04/2024

Accepted:06/08/2024

Available online:31/08/2024

2979-9856/ISSN

GİRİŞ

D vitamini, insan vücudunda sentezlenen ayrıca besinlerle de alınabilen, vücutta fosfor ve kalsiyum dengesinin sağlanmasında ve kemik sağlığının korunmasında önemli işlevi bulunan yağda çözünen bir vitamindir. İskelet sistemi ve kalsiyum metabolizması dışında vücutta özellikle bağışıklık hücreleri üzerine birçok etkisi olduğu bildirilmiştir (1). D vitamini eksikliği dünyada önemli bir sağlık problemi durumuna gelmiştir. D vitamininin başta bağışıklık sisteminin neden olduğu otoimmün hastalıklar olmak üzere Tip 1 diyabet, romatoid artrit, sjögren sendromu, multipl skleroz gibi hastalıkları etkileyen prohormon olduğu görülmüştür. Ayrıca tiroid kanseri, lösemi, diğer kanser türleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nörobilişsel ve kalp damar hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişmesinde risk faktörü olarak serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi gibi sık görülen tiroid hastalıklarının gelişimden otoimmün faktörler sorumludur. D vitamininin bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir rolü bulunduğundan yeni immünomodülatör olarak tanımlanmıştır (2,3). D vitamini, doğuştan gelen bağışıklık yanıtını monosit aracılığıyla etkileyerek antijen sunan hücre fonksiyonunu inhibe eder ve D vitaminin edinsel bağışıklık yanıtını düzenleyen fonksiyonları bulunmaktadır (4). D vitamininin aktif formu nükleer D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak bağışıklık hücrelerinin de içinde bulunduğu çoğu hücre ve dokuda hücre farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozun düzenlenmesinden sorumlu olan 200'den fazla genin ekspresyonunu kontrol eder (5). Kalsitriol VDR'ye bağlandıktan sonra VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile dimerize olur ve çekirdeğe taşınarak DNA'daki D vitamini tepki elemanlarına bağlanır. Fizyolojik sistemlerin normal işlevlerini yerine getirebilmesi için önemli rolü bulunan tiroid hormonları tiroid bezinden sentezlenir ve düzenlenmesi hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine ile gerçekleşir. Tiroid hormonlarının seviyesi düştüğü zaman hipotalamus tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) sentezleyerek TRH ile ön hipofiz bezini uyarır ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgısını artırır. Tiroid hormonlarının üretilmesini sağlayan tiroisitler TSH aracılığıyla uyarılır. Tiroid hormonlarının sentezi, sodyum/iyodür simportörü ile iyodür alımını, tiroglobulin (Tg) üretimini ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından Tg'nin iyotlanması gerektirir. Tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) salınımı Tg proteolize olduğunda gerçekleşir. T4, T3'ten daha fazla salgılanır ancak T4'ün çoğu dokularda T3'e tip 1 ve tip 2 iyodotironin deiyodinaz enzimleri aracılığıyla dönüşür. Tiroid hormonları plazmaya salgılandığında plazma proteinlerine bağlanır ve sadece tiroid hormonlarının %0.03'ü (FT3 ve FT4) serbest formda bulunur (6). VDR'ler hipofiz bezinde bulunur ve hipofiz hormonları dışında D vitamini de TSH salgısını düzenlemektedir. Yapılan çalışmalarda sıçandan türetilen tiroisitlerde VDR'ler saptanmıştır. D vitamininin tiroisitlere karşı uyarıcı etkisinin sonucu olarak D vitamininin yüksek düzeylerde bulunduğu durumda TSH seviyelerinde görülen düşüş, tiroid hormonu seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (7). Bağışıklık sisteminin tüm hücreleri VDR'yi eksprese etmesine bağlı olarak kalsitriol kaynaklı modülasyona duyarlıdır. Makrofajlar, B ve T lenfositleri ve dendritik hücreler (DC) gibi bağışıklık hücreleri 1 α -hidroksilazın ekspresyonunu sağlayarak kalsitriol sentezler. Ayrıca DC'nin çeşitli alt tiplerinin göçünü ve olgunlaşmasını sağlayarak kemokin ve sitokinlerin tolerojenik ve bağışıklık düzenleyici bir rol almasını sağlar. VDR ve kalsitriol etkileşimi DC olgunlaşmasını ve farklılaşmasını engeller, tolerojenik etkilerin artmasına neden olur, IL-6, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır ve IL-8, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Ayrıca majör doku uyumluluk kompleksi I

ve II'nin ekspresyonunu azaltır. CD40, CD80, CD83 ve CD86 yüzey kostimülatör moleküllerinin ekspresyonunda azalmaya neden olur (8). D vitamini monositlerin makrofajlara dönüşümünü sağlayarak doğuştan gelen bağışıklık yanıtın önemli bir aracısı olarak rol oynar ve bağışıklık hücrelerinin fagositoz ve kemotaksis işlevlerini geliştirir. DC'lerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını inhibe eder. D vitamini sonradan kazanılmış bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde de rol oynar. D vitamini saf CD4+ hücrelerinin aktive olmasını ve farklılaşmasının modülasyonu gerçekleştirir ve bu durumda T yardımcı hücre 1'den (Th1) T yardımcı hücre 2 (Th2) fenotipine geçişine neden olur. Ek olarak D vitamini T yardımcı hücre 17 (Th17) fenotipine farklılaşmayı sağlayarak interlökin 17 (IL-17) ve IL-21 inflamatuvar sitokinlerin azalmasını sağlar. D vitamininin B lenfositlerin homeostazisinde farklı etkileri bulunmaktadır. Saf B lenfositlerin aktive olmasını ve proliferasyonunu azaltır, aktif B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe eder ve apoptozunu indükler. D vitamini ayrıca hafıza B hücresinin oluşumunu engelleyerek aktif B lenfositlerde IgM ve IgG (immünoglobulin) sentezlenmesini baskılar. D vitamininin B lenfositleri üzerindeki bu kontrolü otoreaktif antikor üretiminde görev alan B lenfositlerinin otoimmünitenin gelişmesinde önemli bir görevi bulunduğundan bu durum otoimmün hastalıklarda klinik açıdan önemli görülmektedir (9). VDR'nin B ve T hücreleri, DC ve makrofaj gibi hücrelerde bulunması D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini göstermektedir (10). VDR'nin ekspresyonu olmasa bağışıklık hücrelerinde gerçekleştiğinden bunların burada farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenleyerek tiroid hasarına neden olduğu ve tiroid hastalıklarının D vitamini ile ilgili olduğu görülmüştür (2). VDR'nin bulunduğu organlardan biri de tiroid bezidir. Tiroid bezi, T3 ve T4 hormonlarının üretilmesi, büyüme, metabolizma ve enerji harcanması, vücut homeostazisinin sağlanması gibi önemli özelliğe sahip endokrin bir bez olduğundan burada meydana gelen herhangi bir bozukluk bazı metabolik problemlere yol açabilir (11,12). Tiroid hastalıkları her yaş ve cinsiyette yaygın görülen glandüler bir bozukluktur. Hashimoto tiroiditi, guatr, Graves hastalığı ve tiroid kanseri yaygın görülen endokrin fonksiyon hastalıklarıdır (13). Yapılan son çalışmalarda tiroid hormonları ve D vitamini steroid hormon reseptörleri olarak tanımlanan benzer reseptörlerden oluştuğu için serum D vitamini ve tiroid hastalıkları arasında ilişki görülmüştür. Yapılan genetik çalışmalarda, otoimmün tiroid hastalıkları riskinin artmasında D vitamini sinyallemede ve VDR'de bulunan genlerde oluşan polimorfizmler ilişkili bulunmuştur. Başka çalışmalarda ise, tiroid kanseri tedavisinde D vitaminin önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Kalsitriolün anaplastik tiroid karsinom hücresinin metastaz yapma potansiyelini ve proliferasyonunu inhibe edebilmektedir. D vitamini ve VDR sinyallemede bulunan genlerin ekspresyon düzeyleri malign tiroid hücrelerindeki artış D vitaminin antitümör etkisinin olduğunu göstermiştir. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda kalsitriol tedavisinin tümör boyutu azaltıcı etkisi bulunmuştur. Ayrıca çalışmalarda tiroid kanseri gelişimi, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid antikorları varlığı için risk faktörü olarak D vitamini eksikliği gösterilmiştir (6,14). Bu derlemenin amacı da D vitamini ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkinin güncel çalışmalarla ortaya konmasıdır.

D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini; ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) formunda iki sekosteroidden meydana gelen bir steroiddir. D2 vitamini bitki ve mantarlarda ergosterolden sentezlenirken D3 vitamini insan derisinde ultraviyole B (UVB) ışığına maruz kalımdan sonra

7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Dolaşıma girdikten sonra D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) aracılığı ile karaciğere taşınır ve burada CYP2R1 geni ile kodlanan 25-hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek (25(OH)D) kalsidiol dönüştürülür. 25(OH)D dolaşıma girer ve VDBP ile böbreğe taşınır. Böbrekte de kodlanmasından CYP27B1 geninin sorumlu olduğu 1- α hidroksilaz enzimi ile biyoaktif metaboliti olan kalsitriol (1,25(OH)₂D) sentezlenir (3,15,16). D vitamini gereksinmesinin çok az bir kısmı besinlerle karşılanmaktadır. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022'ye göre gebe, emzikli, çocuk ve yetişkin bireylerde D vitamini yeterli alım miktarı (AI) 15 mcg/gün olarak bildirilmiş ve D vitamini bakımından zengin besin kaynakları olarak; yağlı balıklar, balık yağı, kaymak ve yumurta gösterilmiştir (17).

Kalsitriol, VDR'ye bağlanarak etki gösterir. VDR nükleer reseptör süper ailesine ait işlevsel olarak ligand bağlanması ve fosforilasyon ile düzenlenen, çekirdek ve hücre sitoplazmasında yer alan çözünür protein yapılı bir faktördür. Buradan 1,25(OH)₂D ile etkileşime girerek çekirdeğe aktarılır. Vücuttaki serum 25(OH)D konsantrasyonu, serum 1,25(OH)₂D'den daha yüksek olduğundan 25(OH)D'nin serum seviyesi D vitamini durumunu göstermek için daha uygundur (16,18). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2023 yılında yayınlanan Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz Metabolizması kılavuzuna göre serum 25(OH) D düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir (19).

Tablo 1. Serum 25(OH) D Düzeyinin Sınıflandırılması (19)

| Sınıflandırma | Serum 25(OH) D düzeyleri |
|---------------|--------------------------|
| Eksiklik | <20 ng/mL |
| Yetersizlik | 20-30 ng/mL |
| Hedef | 30-50 ng/mL |

D VİTAMİNİNİN TİROİD HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ

D Vitamini ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalığı (AITD), birçok tiroid otoantijenine karşı antikorların aracılık ettiği humoral ve T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel bağışıklık yanıtının peptitleri hedeflediği bir hastalıktır. Bu durumun sonucu olarak hipotiroidizm ile karakterize Hashimoto tiroiditi ve hipertiroidizm ile karakterize Graves hastalığı ortaya çıkmaktadır. İyot alımın yeterli düzeyde olduğu bölgelerde hipotiroidizmin görülmesine Hashimoto tiroiditi neden olmakta ve en çok kadınları etkilemektedir. Graves hastalığı ise iyot eksikliğinin veya yetersizliğinin olduğu bölgelerde hipertiroidizm görülme oranının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. B ve T lenfositlerinin tiroid bezine infiltrasyonu AITD'lerin ortaya çıkma nedenidir (4,20).

D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi için bir immünomodülatördür. D vitamini, antijen salgılayan DC'ler, makrofajlar, monositler, B ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini hedeflemektedir. D vitamininin aktif formu Th1 artmasını bloke ederek T hücrelerinin düzenlenmesini, interferon γ (IFN γ), tümör nekroz faktör (TNF)

ve interlökin 2 (IL-2) gibi proinflamatuvar sitokinlerin az salgılanmasını sağlar. Ayrıca D vitamini T lenfositlerin polarizasyonunu interlökin 4 (IL-4) ve interlökin 5 (IL-5) üretiminin olduğu Th2 üzerine kaydırır. D vitamininin etkilediği diğer bir hücre grubu da IL-17 salgılanmasından sorumlu olan Th17'dir. D vitamini IL-17 salgılanmasını engelleyerek DC apoptozunu sağlar ve DC olgunlaşmasını durdurur. D vitamini, majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC II) DC ekspresyonunu aşağı yönlü düzenler ve tolerojenik DC'ler otoimmün hastalıkların oluşumunu engeller. Böylelikle D vitamininin bu immünomodülatör etkisi sayesinde tiroid hücreleri korunur (18,21). Hipotiroidi ve hipertiroidi ile karakterize otoimmün tiroid hastalıklarında D vitamini eksikliği mevcuttur. Yapılan bir çalışmada hem hipotiroidi hem de hipertirodi hastalarında D vitamini eksikliğinin olduğu ve böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozuklukların D vitamini aktif formunu etkileyerek etkinliğini azalttığı görülmüştür (22). Otoimmün tiroid hastalığı bulunan (50), otoimmün tiroid hastalığı bulunmayan (50) ve sağlıklı kontrol grubunun (50) olduğu, 150 kişinin katıldığı, D vitamini ve tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı bulunan grubun D vitamini düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca D vitamini ile anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO), antitiroglobulin (Anti-TG) ve TSH arasında da anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre anormal tiroid fonksiyonları ve antikorların varlığının D vitamini eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (23). Ötiroid, normal tiroid hormon fonksiyonlarına rağmen tiroid bezinin büyümesi ile karakterize bir tiroid hastalığıdır. Otoimmün tiroiditli ötiroid kişilerde D vitamini takviyesinin TSH seviyeleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, kolekalsiferol takviyesi alan ve D vitamini eksikliği bulunan (25(OH)D; <30 ng/mL) 198 ötiroidli birey katılmış; önceden otoimmün tiroid tanısı alan 95 kişi ve otoimmün tiroid tanısı almayan 103 kişi olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Daha sonra D vitamini takviyesi dozlarına göre 69 kişi (0-25.000 IU/ay), 81 kişi (26.000-99.000 IU/ay) ve 48 kişi (100.000 IU/ay) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada D vitamini takviyesinden önce ve sonra TSH seviyelerinde anlamlı bir sonuç görülemediği görülmüştür. 100.000 IU/ay kolekalsiferol takviyesi alan grubun 25(OH)D vitamini seviyeleri anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Otoimmün tiroid tanısı alan ve almayan grupların D vitamini tedavisi ve TSH arasındaki ilişki incelendiğinde her iki grupta da D vitamini tedavisinden önce ve sonra TSH seviyelerinde anlamlı bir etki göstermediği görülmüştür. Otoimmün tiroid tanısı bulunan bireylerden 100.000IU/ay D vitamini takviyesi alanlarda TSH seviyelerinde anlamlı bir düzelme olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucuna göre kolekalsiferol takviyesi D vitamini düşüklüğü olan ötiroid otoimmün tiroid hastalığı bulunan kişilerde tiroid fonksiyonlarında düzelmeye neden olmuş ve yüksek kolekalsiferol takviyesinin başlangıçta ölçülen 25(OH)D seviyeleri düşük olan bireylerde TSH seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (24).

Hashimato Tiroiditi ve D Vitamini

Lenfatik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimato tiroiditi, lenfositik infiltrasyon ve tiroid bezinin yıkımı ile ayırt edilmiş, hipotiroidizme neden olan, tiroid bezini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalarda Anti-TPO, Anti-TG, TSH seviyeleri yüksek düzeydeyken T3 ve T4 hormonları düşük seviyededir. (13,15). Hashimato tiroiditi hastalarının birçoğunda Anti-TPO tiroid antijenlerine karşı antikorlar oluşurken, birçok hastada da TSH reseptör blokesi ve Anti-TG antikorları oluşur ve bu antikorların tiroid bezine saldırması sonucu tiroid hormonu

yeteri kadar salgılanamaz (21). İmmün toleransın yok olması AITD'lerin gelişimi esnasında otoimmüniteye neden olur. CD4+ ve T hücreleri, DC'ler ya da antijen sunan hücreler aracılığıyla aktif hale gelebilir, sitokinler ve spesifik transkripsiyon faktörleri ile karakterize alt gruplara farklılaşır. Bağışıklık homeostazisinin sağlanması ve korunması için bağışıklık hücrelerinin bu dengesi gereklidir. T hücresi alt gruplarının normal şartlarda bağışıklık toleransını koruyan ve tiroid dokularına karşı gerçekleşen bağışıklık saldırılarını önleyen bir homeostazisi bulunmaktadır. Çevresel ve genetik faktörler T hücresi alt gruplarının, B hücrelerinin ve antijen sunan hücrelerin fonksiyon bozukluklarına yol açarak bağışıklık homeostazisinin bozulmasına ve tiroid otoimmünitesine yol açmaktadır. Hashimoto tiroiditinin patogeneğinde tiroid dokularındaki T ve B hücrelerini de kapsayan lenfositik infiltrasyonu bulunan otoantikorlarla ilişkilidir. Otoantikor oluşumu ile B hücrelerinde işlevsel değişiklik oluşmaktadır. T hücrelerinin disfonksiyonu bağışıklık homeostazisinin tiroid dokusu için bozulması ile ilişkilidir. Hashimoto tiroiditi hastalarında CD8+T hücreleri Tg ve TPO'ya karşı bulunmuş ve CD8+ hücrelerinin olumsuz bağışıklık tepkilerini inhibe ettiği görülmüştür. T hücrelerinin baskılayıcı işlevinde tiroid hücrelerinin antijenlerine karşı değişiklik olduğu düşünülmektedir. T düzenleyici hücreler (Treg) aracılığıyla T baskılayıcı hücrelerin işlevleri gerçekleşmektedir (25). Hashimoto Tiroiditi hastalarında Th1 seviyesi yüksektir. D vitamini, T hücrelerin üretimini ve Th1 sitokinlerin aktivasyonunu azaltabilir. Bu sayede D vitamini otoantikorların azalmasını sağlar (18). D vitamini, Hashimoto tiroiditinde bağışıklığı dört mekanizma ile inhibe etmektedir. VDR'ler DC'lerin alt küme yüzeylerinde bulunur. Kalsitriol ve VDR, T lenfositlerin aktivasyonunda rol alan DC'lerden sağlanan proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayarak IL-8 ve IL-10 ekspresyonunu artırır. Bu sayede Th1'in Th2 fenotipine dönüşümü, Th17 cevabında azalma ve sitokin kaynaklı bağışıklık cevabında azalma ile Hashimoto tiroiditinde bir iyileşme görülebilir. Hashimoto tiroiditi hastalarında foliküler tiroid hücreleri, antijenlerin CD4+ T hücrelerine geçmesi için gerekli olan MHC sınıf II'yi eksprese ederek otoantijenleri T hücrelerine tiroid hücreleri sunar ve bu hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak antijen sunan hücre görevi görebilir. MHC sınıf II'nin foliküler hücrelerde, IL-12 ve IFN- γ aracılığıyla uyarılması, Hashimoto tiroiditinde oluşan otoimmün süreci etkiler. D vitamini MHC II'nin ekspresyonunu baskılayarak proinflamatuvar sitokinlerin cevabını ve T lenfositlerin aktive olmasını inhibe eder. B lenfositleri Hashimoto patogeneğinde tiroidin kendi antijenleri olan antikorlar, Anti-TPO ve Anti-TG üretiminde işlev gösterir ve bu antikorlar, tiroid foliküler hücrelerinin apoptozuna neden olur. Treg'ler bağışıklık sistemini düzenler ve otoimmüniteyi engelleyen öz antijenlerine toleransı korurken, Th17 hücreleri otoimmün bozukluklara ve inflamasyona neden olan proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu eksprese eder. Bu nedenle otoimmün hastalıkların patogeneğinde Th17/Treg oranı önemli bir etkiye sahiptir. D vitamini saf T lenfositlerin Th17'ye farklılaşmasını inhibe eder ve Treg düzeylerinin artmasına katkıda bulunarak vücutta Th17/Treg düzeyinin eski oranına gelmesini sağlar. Tüm bunlara ek olarak D vitamini, Th17 hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek bu hücrelerin yol açtığı tiroid hasarını azaltıcı etki gösterir (26). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (enerjinin %44'ü yağdan sağlanmıştır) ve D vitamini (100 ng/kg/gün) takviyesi alan farelerin normal diyetle beslenen ve yüksek yağlı diyetle beslenip D vitamini takviyesi almayan gruplara kıyasla serum T4 ve serbest tiroksin (FT4) düzeylerinde bir artış olduğu görülmüştür (27). Hindistan'da ise 50 hasta ve 50 kontrol grubunun oluşturduğu prospektif bir çalışmada, Hashimoto tiroiditi ve D vitamini eksikliği tanısı konmuş hasta grubuna 8 hafta boyunca haftada 60.000 IU

kolekalsiferol takviyesi verilmiş, kontrol grubuna ise plasebo uygulanmıştır. Çalışmada D vitamini ile TSH ve Anti-TPO arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda kolekalsiferol takviyesinden sonra Anti-TPO seviyelerinde %30,5 azalma görülürken kontrol grubunda ise Anti-TPO seviyelerinde %16,5 azalma görülmüştür. Bu çalışmanın sonucuna göre D vitamininin Anti-TPO, TSH seviyelerini iyileştirici ve otoimmün tiroid hastalıkları üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (21). Gürcistan’da yapılan 1295 kişinin katıldığı (1097 kadın – 198 erkek) retrospektif bir çalışmada, tüm gruplar arasında Anti-TPO ve D vitamini arasında negatif anlamlı ilişki bulunurken 45 yaş altı kadınların D vitamini düzeyleri ile TSH seviyeleri arasında anlamlı negatif bir ilişki görülmüş, erkeklerde ve 45 yaş üzeri kadınlarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sadece kadınlarda Anti-TG ve D vitamini ilişkisi görülmüştür. Otoimmün tiroiditi ve hipotiroidi olan kadınların D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (18). Benzer bir çalışma da 40 Hashimoto tiroiditi olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu arasında gerçekleştirilmiştir. Hasta grubunda D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olmasına rağmen Hashimoto tiroiditi bulguları ve D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (10). Randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinin yapıldığı bir çalışmada, 3 prospektif kohort çalışması ve 3 randomize kontrollü çalışmada D vitamini ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum 25(OH)D seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. D vitamini takviyesinden serum 25(OH)D seviyelerine bakıldığında Hashimoto tiroiditi hastalarının serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda ise D vitamini takviyesi alan hastaların Anti-TG düzeyinde azalma, serum 25(OH)D seviyelerinde artış görülmesine rağmen T3, T4, TSH ve Anti-TG seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (28). 179 kişinin katıldığı başka bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış ve birinci grup da iki alt gruba ayrılmıştır. Alt gruplardan birine D Vitamini 800 IU/gün olarak 6 ay boyunca verilmiş ve diğer alt gruba da 6 ay boyunca D Vitamini 800 IU/gün ve levotiroksin 25~50 ug/gün tedavisi uygulanmıştır. İkinci grubu da kontrol grubu oluşturmuş ve herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 6 ay sonra D vitamini uygulanan grupta serbest T3 (FT3) ve FT4 düzeylerinde artış, ANTi-TPO ve ANTi-TG düzeylerinde azalma saptanmıştır. Levotiroksin ve D vitamini ile tedavi edilen grupta ise TSH seviyelerinde azalma görülmüş ve D vitamini ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında daha yüksek FT3 ve FT4 düzeyleri gözlenmiştir. Bu çalışmada D vitamini takviyesinin hipotiroidizmin ilerlemesini yavaşlattığı, anti-tiroid antikor düzeyini azalttığı, tiroid fonksiyonlarını iyileştirdiği ve Hashimoto tiroiditi tedavisi için yararlı bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (29).

Graves Hastalığı ve D Vitamini

Graves hastalığı, hipertiroidizme neden olan otoimmün tiroid hastalığıdır (15). Tirotropin reseptör antikorları (TRAb) tiroid bezinin hiperplazi ve hipertrofini başlatan patogenez mekanizmasıdır. Fibroblastların farklılaşma ve iltihaplanmasına neden olan TRAb, yağ dokusu ve miyofibroblastlara dönüştürerek aşırı aktif ve büyümüş tiroid bezine neden olur. Bu hastalarda T3 ve T4 seviyelerinde artış olurken TSH düzeylerinde azalma meydana gelir (30). Graves hastalığında tiroid antijenlerine verilen bağışıklık toleransı bozulur. Tiroid bezine giren B lenfositleri tiroid uyarıcı hormon reseptörü otoantikorlarının (TSHR-Abs) üretilmesine sebep olur. TSH reseptörü (TSH-R), Tg ve TPO, tolerasyonunun bozulmasında rol oynayan işlev sahiptir (31). TSH-R aracılığıyla duyarlı hale gelen B lenfositleri, TSH-R otoantikorlarının

salgılanmasında rol oynar. Ayrıca T lenfositleri TSH-R antijenine karşı duyarlı hale gelir. B ve T lenfositlerine girerek salınan proinflamatuvar sitokinler, TSH-R bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu gerçekleştirir. Bu durum da proinflamatuvar sitokinlerin Graves hastalığına nasıl yol açtığını göstermektedir. Tiroid hücreleri, TSH-R otoantikoru aracılığıyla T3 ve T4 hormonlarını salgılamak için uyarılır ve bu da hipertiroidizme neden olur. B ve T lenfositlerinin kontrolünü sağladığı plazma hücreleri otoantikoru üretir. T ve B lenfositleri ya da tiroid hücreleri makrofajlar veya DC'ler üzerinde bulunan TSH-R peptidleri aktive eder (32). MHC II'ye bağlanan D vitamini, CD4+ T hücrelerini ve DC'leri baskılar. Bu işlevi sayesinde D vitamini seviyeleri Graves hastalarının prognozunu etkileyebilmektedir (30). Aktif 41 Graves hastası ve 34 remisyon Graves hastası olmak üzere toplam 75 hastanın katıldığı kesitsel bir çalışmada D vitamini düzeyleri incelenmiştir. İki hasta grubu arasında guatr boyutu, FT3, FT4 ve TSH düzeylerine bakılmış ve anlamlı farklılıklar görülmüştür. D vitamini düzeylerine bakıldığında aktif Graves hastalarında %14,6 oranında D vitamini eksikliği bulunurken diğer grupta D vitamini eksikliği saptanmamıştır. Aktif Graves hastalığında D vitamini seviyesinin (28.23ng/mL), remisyon Graves hastalığına göre (31,58 ng/mL) daha düşük olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı zamanda diğer tiroid fonksiyon parametrelerine bakıldığında sadece D vitamini ile FT4 seviyelerinde anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmada aktif Graves hastalarının D vitamini eksikliği saptanmıştır (30). Graves hastası 60 kişinin ve 30 sağlıklı kişinin olduğu iki gruba ayrılan toplam 90 kişilik bir çalışmada, hasta grubu ve kontrol grubunun T3, T4, FT3, FT4, TSH ve D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun D vitamini seviyeleri 17.45 ng/mL iken kontrol grubunda 40.21 ng/mL'dir. Çalışmada Graves hastalarının T3 ve T4 düzeyleri daha yüksek bulunurken TSH düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. D vitamini ile diğer parametreler karşılaştırıldığında sadece FT3 ve D vitamini arasında anlamlı bir negatif korelasyon ve diğer parametrelerle anlamlı olmayan negatif korelasyon görülmüştür. Çalışmada serum D vitamini seviyesinin düşüklüğünün Graves hastalığı ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır (12). Graves hastalarının D vitamini seviyeleri, tiroid ve TSH antikor titreleri ile arasındaki ilişkiyi incelemek için 48 Graves hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubunun katıldığı çalışmada FT3, FT4, TSH, tiroid uyarıcı hormon reseptör antikor (TSH-Ab), paratiroid hormon (PTH), kalsiyum ve D vitamini düzeylerine bakılmıştır. Graves hastası bireyler D vitamini eksikliği (25(OH)D<20 ng/mL) ve D vitamini yetersizliği grubu (<30ng/ml 25(OH)D ≥20 ng/mL) olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada Graves hastalığı bulunan bireylerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla TSH seviyelerinin baskılanmış olduğu, tiroid hacminin, FT3 ve FT4 seviyelerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum 25(OH) D düzeylerinin ortalamasına bakıldığında Graves hastalarının Serum D vitamini düzeylerinin (16,3 ng/mL) kontrol grubuna göre (22,8 ng/mL) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Graves hastalığı olan bireyler alt gruplarına göre karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği olan (25(OH)D <20 ng/mL) ve D vitamini eksikliği olmayan (25(OH)D ≥ 20 ng/mL) Graves hastalarında TSH ve TSH-Ab arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre Graves hastası bireylerde D vitamini seviyeleri anlamlı derecede düşük kaydedilmiştir. Graves hastalarında D vitamini, TSH seviyeleri ve serum TSH antikor titreleri arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre Graves hastalığı ve D vitamini arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (33). 30 Graves hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunun oluşturduğu bir çalışmada, D vitamini eksikliği veya D vitamini yetersizliği olan Graves

hastalarına 50.000 IU kolekalsiferol takviyesi verilmiştir. Graves hastalarında TSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş, FT3 ve FT4 düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca TRAb titreleri kontrol grubuna göre Graves hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliğinin Graves hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. D vitamini seviyeleri ve TRAb titreleri Graves hastalarında anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. D vitamini seviyeleri, D vitamini takviyesinden sonra anlamlı derecede artış göstermiş ve FT3, TRAb, Anti- TPO ve Anti-TG düzeylerinde önemli derecede azalma görülmüş ancak TSH ve FT4'te anlamlı bir değişiklik görülememiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Graves hastalarında düşük D vitamini düzeyleri TRAb titreleri ile ilişkili bulunmuş ve tiroid otoantikörlerinin düzeyi D vitamini takviyesinden sonra azalmıştır. Bu durum da yüksek tiroid otoimmünesi ve D vitamini seviyelerinin Graves hastalarında ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (34).

Tiroid Kanseri ve D Vitamini

Dünya'da en çok görülen ve sayısı hızla artan, tüm kanser türlerinin %3'ünü oluşturan, endokrin kanser türlerinden biri tiroid karsinomudur. Papiller tiroid karsinomu (PTC), anaplastik tiroid karsinomu (ATC), medüller tiroid karsinomu ve foliküler tiroid karsinomu (FTC) olarak sınıflandırılmaktadır. Tiroid malignitelerinin %90'ını diferansiye tiroid karsinomu (DTC) oluşturur. Ayrıca PTC ve FTC de DTC olarak tanımlanmaktadır. Tiroid kanserini oluşmasına neden olan cinsiyet, yaş, tümörün boyutu, histopatolojisi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, mutasyon gibi birçok prognostik etmen bulunmaktadır (35,36). Anterior servikal ışınlama, kadın cinsiyeti, genetik, çevresel faktörler, hormon ve iyot eksikliğinin tiroid kanserinin prognozunu ve gelişimini etkileyen risk faktörleri olarak gösterilmiştir (37). D vitamini aktif formu olan 1.25(OH)2D VDR'ye bağlanarak etki gösterir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinde 1.25(OH)2D ve VDR ile bağlantılı enzimlere odaklanılmıştır. Antikanser mekanizmasında VDR ve 1.25(OH)2D önemli bir görev aldığı için kanser hücrelerinde VDR ekspresyonu bu etkiyi göstermektedir (38). VDR hücre farklılaşması ve çoğalmasını sağlamakla birlikte apoptozda da görev alan hücrelerde eksprese edilebilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, VDR'nin mide, meme ve prostat gibi kanser türlerinde tümörün gelişimine karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. VDR polimorfizmi kanserin görülme sıklığı ile bağlantılı bulunmuştur. DTC dokuları normal tiroid dokularla karşılaştırıldığında VDR'nin DTC'de daha etkili bir şekilde eksprese edildiği, ATC dokusunda bulunmadığı veya daha düşük olduğu görülmüştür. VDR hücrelerin poliferasyonunu, döngüsünü, apoptoz ve farklılaşmasını etkileyerek farklı tümörlerin büyümesini engellemektedir (35). Tiroid neoplazisi için genomik dengesizliklere ek olarak serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğü de tiroid kanseri için bir risk faktörüdür. Tiroid kanserinde, D vitamini yolundaki gen ekspresyon aktivitesi de rol oynamaktadır. VDR'nin PTC'de ekspresyonunun artması dışında CYP24A1'i kodlayan gen aktivasyonunu arttıran işlevi bulunmaktadır. CYP24A1 yüksekliği lenf nodu metastazını, tümör boyutunu ve vasküler invazyonu etkilemektedir. Ayrıca VDR'nin yüksek ekspresyonu iyi huylu doku ve tümör ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak PTC'de yüksek mRNA ve VDR ekspresyonu tanımlanmıştır. VDR transkripsiyon faktörünün aktive olması aracılığıyla D vitamini birçok geni düzenleyebilmektedir. Ayrıca D vitamini, apoptoz, anjiyogenez, inflamasyon, hücre proliferasyon ve metastazda görev alan sinyalleri doğrudan veya dolaylı yoldan

düzenlemektedir. Kanser kök hücre ve mikroRNA modülatörü olarak D vitamini belgelenmiştir. Tümör baskılayıcı mikroRNA'lar (miR-22, miR-296-3p ve miR-498) bu durumun içerisinde yer almaktadır. Ayrıca tiroid tümörünün oluşması için D vitamini eksikliğinin bu durumu teşvik ettiği belirlenmiştir. D vitamini kanserle ilişkili hücre içi genomik ve genomik olmayan yolları düzenlemektedir. Liganda bağlı VDR'nin aşağısında MAP ve PI3K'lerin aktivasyonu gerçekleşmektedir. p27 sikline bağımlı kinaz birikimi ve FoxO3a/4 sinyalleme, D vitamini/VDR'nin PI3K sinyalizasyonunu aktive etmesinden kaynaklanmaktadır. VDR nükleer liganda bağlanarak β -katenin sinyalini engeller. IL-6 ve TNF α sinyalleşmesinin D vitamini indüklemesiyle azalması pro-tümörjenik inflamasyonun engellenmesiyle hücreler arasında etki gösterir (39). Serum D vitamini seviyesinin düşüklüğü farklı kanser türleri ile ilişkilendirilirken, yüksek serum D vitamini düzeyleri de kanser insidansının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, D vitamini inkübasyonunun antianjiyogenetik, antimetastatik, proliferasyonu, antiproliferatif ve proapoptotik özelliklerinin kansere karşı yararlı etki gösterdiği saptanmıştır (40). PTC, FTC ve onkositik tiroid kanseri olmak üzere DTC için tiroidektomi uygulanan 19-70 yaş arası 9739 hastanın katıldığı retrospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında, katılımcılar D vitamini grubu 3238 hasta (D vitamini desteği alan) ve kontrol grubu 6501 hasta (D vitamini desteği olmayan) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada kontrol grubundaki hastaların tüm nedenlere bağlı, toplam kanser ve tiroid kanseri mortalitesi oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. D vitamini grubunda bulunan hastalar kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi tüm nedenlere bağlı mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu karşılaştırıldığında iki grup arasında da fark saptanmamıştır. D vitamini takviyesinin, total kanser mortalitesini ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ancak yapılan bir analizde D vitamini takviyesinden tiroid kanseri mortalitesinin etkilenmediği belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre D vitamini takviyesi DTC'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve toplam kanser mortalitesi oranının azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36). PTC veya benign tiroid tümörü bulunan hastaların katıldığı başka bir çalışmada 73 PTC, 23 benign ve 25 normal örnekte VDR, CYP27B1, CYP24A1, p21 ve E-cadherin protein ekspresyonları karşılaştırılmıştır. Normal tiroid dokularının %20'sine göre PTC'nin %68'inde daha yüksek nükleer VDR ekspresyonu olduğu saptanmıştır. CYP27B1 ekspresyonu PTC'de normal tiroide göre yüksekliği anlamlı bulunmuştur. 73 PTC ve 25 normal doku karşılaştırıldığında PTC grubunda nükleer VDR ve sitoplazmik VDR'de protein daha fazla olduğu bildirilmiştir. PTC grubu normal doku grubuyla karşılaştırıldığında nükleer p21 ve E-cadherin ekspresyonundaki artış saptanmıştır. 73 PTC ve 23 benign tiroid dokusu grubu karşılaştırıldığında PTC grubu nükleer VDR, sitoplazmik VDR, nükleer p21 ve E-cadherin proteinlerinde ekspresyon daha yüksek bulunmuştur. 23 iyi huylu ve 25 normal örnek karşılaştırıldığında protein ekspresyonunda anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre normal ve iyi huylu dokularda, PTC'ye göre VDR'nin protein ve mRNA ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. PTC'de nükleer VDR'nin protein ekspresyonunun düşük düzeyde olduğu belirlenmiş, nükleer p21 protein ekspresyonunun düşüklüğü ile bağlantılı bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar PTC'de düşük VDR mRNA ekspresyonu serum 25(OH)D seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. VDR ekspresyonunun düşük olması, serum 25(OH)D düzeyi seviyelerinin düşüklüğü ve tiroid kanserinin agresifliği pozitif bir korelasyon göstermiştir (38). Başka bir çalışmada, 100 Filipinli Amerikalı ve 100 Avrupalı Amerikalıya ait 200 tiroid kanser arşiv dokusu alınarak tümör dokularındaki VDBP ekspresyonu ile tiroid kanseri evreleme arasındaki

ilişki incelenmiştir. VDBP'nin bulunup bulunmaması iki etnik kökünde de tiroid kanserinin evrenmesi ile ters ilişkili olduğu görülmüştür. Filipinli Amerikalılarda Avrupalı Amerikalılara göre T3/T4 yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Filipinli Amerikalılarda VDBP boyanma yoğunluğu kanser evrelemesiyle karşılaştırıldığında ters ilişki olduğu görülmüş, Avrupalı Amerikalılarda PTC'nin erken evrelemesinde orta ve güçlü bir boyama gözlemlenmiştir. Filipinli Amerikalılarda VDBP boyaması kanser hücrelerinde önemli ölçüde düşük veya hiç görülmemiştir. Erken evre PTC bulunan Avrupalı Amerikalılarda VDBP'nin tümör ortamında D vitamininden ayrı olarak koruyucu VDBP ekspresyonu gösterdiği saptanmıştır. Düşük veya hiç VDBP boyaması olmaması kanser dokularında ileri evrelemeye neden olduğu görülmüştür. VDBP'nin diferansiyel ifadesinin her iki kökünde de tiroid kanseri evrenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). D vitamini ve PTC arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan retrospektif bir çalışmaya 2235 kadın ve 637 erkek olmak üzere toplam 2932 hasta katılmıştır. PTC'li hastaların %46'sında D vitamini yetersizliği görülürken %19.6'sında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Bu hastaların sadece %34.4'ünde D vitamini yeterli düzeyde bulunmuştur. D vitamini düzeyleri lenf nodu metastazı (LNM), multifokal tümörleri ve lateral LNM bulunan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve LNM evresindeki artışa bağlı olarak beklenmedik bir biçimde serum D vitamini seviyeleri de artış göstermiştir. Evre I tümürlü hastalarla evre II/III tümürlü hastalar karşılaştırıldığında, D vitamini düzeyleri evre II/III tümürlü hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak tümör boyutu ve T evresi bakımından D vitamini seviyelerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmaya göre yüksek D vitamini düzeyleri PTC'nin LNM ve multifokalite gibi agresif özellikleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (42).

SONUÇ

D vitamini eksikliği Dünyada giderek artış göstermektedir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi için bir immünomodülatör etki gösterdiğinden başta otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok hastalık D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. D vitamini, antijen salgılayan DC'ler, makrofajlar, monositler, B ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini hedeflemektedir. D vitamininin aktif formu Th1 artmasını bloke ederek T hücrelerinin düzenlenmesini sağlar ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır. VDR doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış bağışıklık hücrelerinde eksprese edildiği ve VDR'nin bulunduğu organlardan biri de tiroid bezi olduğu için D vitamini eksikliği hipertiroidi ve hipotiroidi ile karakterize otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı ile tiroid kanseriyle de ilişkilendirilmektedir. Serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğü tiroid kanseri için de bir risk faktörüdür. Tiroid kanserinde, D vitamini yolundaki gen ekspresyon aktivitesi de rol oynamaktadır. VDR transkripsiyon faktörünün aktive olmasıyla D vitamini birçok geni düzenleyebilmektedir. Ayrıca D vitamini, apoptoz, anjiyogenez, inflamasyon, hücrel proliferasyon ve metastazda görev alan sinyalleri doğrudan veya dolaylı yoldan düzenlemektedir. Kanser kök hücre ve mikroRNA modülatörü olarak D vitamini belgelenmiştir. Çalışmalarda D vitamini düzeyinin tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu ve D vitamini takviyesinin tiroid hastalığının seyrini düzelttiği sonucuna varılsa da benzer çalışmalarda aynı sonuçlara ulaşamadığı için D vitamini seviyelerinin ve D vitamini takviyesinin tiroid hastalıkları üzerine etkisinin kesin olarak anlaşılabilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Bishop, L., Ismailova, E., Dimeloe, A., Hewison, S., M., & White, J. H. (2021). Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR plus*, 5(1), e10405 (<https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>)
2. Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., ... & Zheng, S. G. (2021). Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Frontiers in immunology*, 12, 574967 (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>)
3. Czarnywojtek, A., Florek, E., Pietróńczyk, K., Sawicka-Gutaj, N., Ruchala, M., Ronen, O., ... & Ferlito, A. (2023). The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1452. (<https://doi.org/10.3390/jcm12041452>)
4. Yu, Y., Yang, X., Wu, J., Shanguan, X., Bai, S., & Yu, R. (2024). A Mendelian randomization study of the effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels on autoimmune thyroid disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1298708. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1298708>).
5. Cho, Y. Y., & Chung, Y. J. (2020). Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Scientific Reports*, 10(1), 16 (<https://doi.org/10.1038/s41598-019-55107-9>)
6. Babić Leko, M., Jureško, I., Rozić, I., Pleić, N., Gunjača, I., & Zemunik, T. (2023). Vitamin D and the thyroid: A critical review of the current evidence. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3586. (<https://doi.org/10.3390/ijms24043586>).
7. Babić Leko, M., Gunjača, I., Pleić, N., & Zemunik, T. (2021). Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6521. (<https://doi.org/10.3390/ijms22126521>).
8. Illescas-Montes, R., Melguizo-Rodríguez, L., Ruiz, C., & Costela-Ruiz, V. J. (2019). Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences*, 233, 116744. (<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116744>).
9. Durá-Travé, T., & Gallinas-Victoriano, F. (2024). Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3154. (<https://doi.org/10.3390/ijms25063154>).
10. Yıldırım, S., & Yürekli, B. P. Ş. (2022). Comparison of Vitamin D Levels in Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis and the Normal Population, and the Role of Vitamin D on Autoimmunity. *Genel Tıp Dergisi*, 32(4). (<https://doi.org/10.54005/geneltip.1084434>)
11. Ahi, S., Dehdar, M. R., & Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC endocrine disorders*, 20(1), 1-6. (<https://doi.org/10.1186/s12902-020-0522-9>)
12. Ali, A. J. M., & Hamoud, M. J. M. (2022). Assessment of the Correlation Between Vitamin D and T3, T4, FT3, FT4 and TSH Among Patients with Graves' Disease. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(05), 1500-1500. (<https://doi.org/10.53350/pjmhs221651500>)

13. Siddiq, A., Naveed, A. K., Ghaffar, N., Aamir, M., & Ahmed, N. (2023). Association of Pro-Inflammatory Cytokines with Vitamin D in Hashimoto's Thyroid Autoimmune Disease. *Medicina*, 59(5), 853 (<https://doi.org/10.3390/medicina59050853>)
14. Vieira, I. H., Rodrigues, D., & Paiva, I. (2020). Vitamin D and autoimmune thyroid disease—cause, consequence, or a vicious cycle?. *Nutrients*, 12(9), 2791. (<https://doi.org/10.3390/nu12092791>).
15. Lebădă, I. C., Ristea, R., Metiu, M., & Stanciu, M. (2022). Vitamin D deficiency in thyroid autoimmune diseases. *Archive of Clinical Cases*, 9(1), 34. (<https://doi.org/10.22551/2022.34.0901.10201>)
16. Meza-Meza, M. R., Ruiz-Ballesteros, A. I., & de la Cruz-Mosso, U. (2022). Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(11), 3042-3062 (<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1862753>)
17. Türkiye Beslenme Rehberi (2022). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2022. Erişim Tarihi: 06.11.2023 (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf)
18. Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2021). Vitamin D deficiency is more common in women with autoimmune thyroiditis: A retrospective Study. *International journal of endocrinology*, 2021. (<https://doi.org/10.1155/2021/4465563>)
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu (2023). Erişim Tarihi: 06.11.2023 (<https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20230704-beslenmeveegzersiz.pdf?a=0707>)
20. Vargas-Uricoechea, H. (2024). Autoimmune Thyroid Disease and Differentiated Thyroid Carcinoma: A Review of the Mechanisms That Explain an Intriguing and Exciting Relationship. *World Journal of Oncology*, 15(1), 14. (<https://doi.org/10.14740/wjon1728>).
21. Bhakat, B., Pal, J., Das, S., Charaborty, S. K., & SircarMedical, N. R. (2023). A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 71(1), 1-1. (PMID: 37116030)
22. Jubair, S., Nsaif, A. S., Abdullah, A. H., & Dhefer, I. H. (2021, March). Vitamin D deficiency is associated with thyroid diseases. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1853, No. 1, p. 012036). IOP Publishing. (<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1853/1/012036>)
23. Sulejmanovic, M., Begić, A., Mujaric-Bousbia, F., Salkic, S., & Ramas, A. (2020). The relationship between thyroid antibodies and vitamin D level in primary hypothyroidism. *Medical Archives*, 74(5), 359. (<https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.359-362>)
24. Villa, A., Corsello, A., Cintoni, M., Papi, G., Pontecorvi, A., Corsello, S. M., & Paragliola, R. M. (2020). Effect of vitamin D supplementation on TSH levels in euthyroid subjects with autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 70, 85-91 (<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02274-9>)
25. Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguzzo, V., Lambiase, A., Artico, M., ... & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms,

- diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity reviews*, 19(10), 102649. (<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>).
26. Lebedziński, F., & Lisowska, K. A. (2023). Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. *Nutrients*, 15(14), 3174. (<https://doi.org/10.3390/nu15143174>).
27. Nasrullah, C., Tabbsum, M., Nasreen, M., Ansari, S. S., & Pasha, H. H. (2022). Effect of Vitamin D Supplementation on High Fat Diet Induced Thyroid Dysfunction an RCT on Mouse Model. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(10), 661-661. (<https://doi.org/10.53350/pjmhs221610661>)
28. Jiang, H., Chen, X., Qian, X., & Shao, S. (2022). Effects of vitamin D treatment on thyroid function and autoimmunity markers in patients with Hashimoto's thyroiditis—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 47(6), 767-775. (<https://doi.org/10.1111/jcpt.13605>)
29. Jiang, X., Huang, Y., Li, Y., Xia, Y., Liu, L., Lin, F., & Shi, Y. (2023). Therapeutic effect of vitamin D in Hashimoto's thyroiditis: A prospective, randomized and controlled clinical trial in China. *American Journal of Translational Research*, 15(10), 6234. (PMID: 37969187).
30. Rattanamusik, N., Uitrakul, S., & Charoenpiriya, A. (2023). Vitamin D Levels in Patients with Active and Remission Graves' Disease. *Medicines*, 10(7), 41. (<https://doi.org/10.3390/medicines10070041>)
31. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S. R., Ruffilli, I., ... & Fallahi, P. (2020). Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 34(1), 101387. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>).
32. Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., ... & Kahaly, G. J. (2020). Graves' disease. *Nature reviews Disease primers*, 6(1), 1-23.
33. Pankiv, V. I., Yuzvenko, T. Y., Koval, S. M., Singh, K., Pankiv, I. V., Sehgal, T., & Lytvynova, O. M. (2020). Correlation of vitamin D level with thyroid status and TSH antibody titers in patients with Graves' disease. *International Journal of Endocrinology/Miznarodnij Endokrinologichniy Zurnal*, 16(4). (<https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208482>)
34. Ghanam, M. M., Abouelmagd, M., Mesbah, A., Shaaban, A. N., & Shaaban, N. M. Vitamin D Level in Graves' Disease and Effect of Vitamin D Supplements on Associated Autoimmunity. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine (January 2024)*, 94, 456-464. (<https://doi.org/10.21608/ejhm.2024.338763>).
35. Ling, Y., Xu, F., Xia, X., Dai, D., Sun, R., & Xie, Z. (2022). Vitamin D receptor regulates proliferation and differentiation of thyroid carcinoma via the E-cadherin- β -catenin complex. *Journal of Molecular Endocrinology*, 68(3), 137-151. (<https://doi.org/10.1530/JME-21-0167>)
36. Ahn, J. H., Choi, H., Kim, S. J., Cho, S. W., Lee, K. E., Park, D. J., & Park, Y. J. (2023). The association between vitamin D supplementation and the long-term prognosis of differentiated thyroid cancer patients: a retrospective observational cohort study with propensity score matching. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1163671. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163671>)

37. Cocolos, A. M., Vladoiu, S., Caragheorgheopol, A., Ghemigian, A. M., Ioachim, D., & Poiana, C. (2022). Vitamin D level and its relationship with cancer stage in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 18(2), 168. doi: (<https://doi.org/10.4183/aeb.2022.168>)
38. Kim, M. J., Kim, D., Koo, J. S., Lee, J. H., & Nam, K. H. (2022). Vitamin D receptor expression and its clinical significance in papillary thyroid cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 21, 15330338221089933. (<https://doi.org/10.1177/15330338221089933>)
39. Palanca, A., Ampudia-Blasco, F. J., & Real, J. T. (2022). The controversial role of vitamin D in thyroid cancer prevention. *Nutrients*, 14(13), 2593. (<https://doi.org/10.3390/nu14132593>).
40. Coperchini, F., Greco, A., Croce, L., Petrosino, E., Grillini, B., Magri, F., ... & Rotondi, M. (2022). Vitamin d reduces thyroid cancer cells migration independently from the modulation of Ccl2 and Cxcl8 chemokines secretion. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 876397. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.87637>)
41. Mull, B., Davis, R., Munir, I., Perez, M. C., Simental, A. A., & Khan, S. (2021). Differential expression of Vitamin D binding protein in thyroid cancer health disparities. *Oncotarget*, 12(7), 596. (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2792>)
42. Shao, Y., Hu, X., Wang, Y., Shao, Y., Li, L., Zeng, Q., ... & Sheng, L. (2024). Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with aggressiveness of papillary thyroid cancer. *Endocrine Connections*, 13(1). (<https://doi.org/10.1530/EC-23-0373>).