

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Radyasyon.....	2
2.1.1 Radyasyon Çeşitleri	3
2.1.2 Radyasyonun Biyolojik Etkileri	9
2.1.3 Radyasyonun biyolojik sistemler üzerine etkileri	12
2.2 D Vitamini.....	13
2.2.1 D vitamini metabolizması	14
2.2.2 D vitamini ve Kanser	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubu.....	23
3.2 Radyoterapi	24
3.3 Vitamin D Düzeyi Tayininde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	24

3.4 Numunelerin toplanması.....	25
3.4. Verilerin analizi.....	26
4. BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	41
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	47
10. ÖZGEÇMİŞ	54

Kontrollü

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	ÖMER YAZICI
Baba Adı	ENES
Doğum Yeri/Tarihi	KIRIKKALE/13.08.1985
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2009/ 2009/2525
Mezun Olduğu Fakülte	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	RADYASYON ONKOLOJİSİ A.D
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

RADYOTERAPİNİN D VİTAMİNİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

JÜRİ KARARI:

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Müge AKMANSU

Müge Akmansu

ÜYE

Prof. Dr. Eray KARAHACIOĞLU

Eray Karahacioğlu

ÜYE

Prof. Dr. Yıldız GÜNEY

Yıldız Güney

ŞEKİLLER

Şekil-1 Elektromagnetik Dalga

Şekil-2 Brehmsstrahlung oluşumu

Şekil-3 Karakteristik X ışını oluşumu

Şekil-4 Gamma Işınlarnn Oluşumu

Şekil-5 UV elektromagnetik spektrum

Şekil-6 Vitamin D3: Kolekalsiferol

Şekil-7 Vitamin D2 : Ergokalsiferol

TABLÖLAR

Tablo-1 ECOG performans statüsü

Tablo-2 Vitamin D için HPLC çalışma koşulları

Tablo-3 Hasta özellikleri

Tablo-4: RT öncesi cinsiyete göre vitamin D düzeyleri

Tablo-5: RT sonrası cinsiyete göre vitamin D düzeyleri

Tablo-6: Aylara göre vitamin D düzeylerindeki değişimler

GRAFİKLER

Grafik-1 RT alanlarına göre hasta dağılımı

Grafik-2 Aylara göre hasta dağılımı

Grafik-3 RT öncesi ve sonrası vitamin D ve PTH düzeyleri

Grafik-4 RT öncesi ve sonrası kadın ve erkek popülasyonda vitamin D düzeyleri

KISALTMALAR

UV.....Ultraviyole

UVA.....Ultraviyole A ışını

UVB.....Ultraviyole B ışını

UVC.....Ultraviyole C ışını

IR.....İnfra red ışınlar

LET.....Lineer enerji transferi

WHO.....World Health Organization

MED.....Minimum Eritem Dozu

IOM.....Institute of Medicine

FGF.....Fibroblast Growth Faktör

LTL.....Lökosit telomer uzunlukları

ECOG.....Eastern Cooperative Oncology Group

RT.....Radyoterapi

KRT.....Kemoradyoterapi

PTH..... Paratroid Hormon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini, yağda eriyen vitaminler grubunda yer almaktadır. Ancak ciltte sentezlendikten sonra kan dolaşımına verilmesi ve diğer organlarda etki göstermesi nedeniyle steroid yapılı bir hormon olarak da değerlendirilmektedir. Kolekalsiferol(Vitamin D3) ve Ergokalsiferol (Vitamin D2) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Vitamin D3, ciltte 7 dehidrokolesterol' den UV ışınlarına maruziyet sonrası previtamin D3'e , karaciğerde 25 Hidroksi vitamin D'ye daha sonra böbrekte de 1,25 Hidroksi D3'e dönüştürülerek aktif hale gelmektedir. 1,25 Hidroksi Vitamin D3'ün kemik, barsak ve böbrek gibi organlardaki etkisiyle, kalsiyum bağlayıcı protein ve osteokalsin gibi proteinlerin sentezi artmakta ve kandaki kalsiyum-fosfor dengesini önemli ölçüde sağlanmaktadır.

Her ne kadar D vitamininin fonksiyonları ağırlıklı olarak kemik mineralizasyon dengesi üzerine gibi görünse de vücuttaki yaygın reseptörleri sayesinde çok farklı biyolojik etkiler de oluşturmaktadır. Bu etkilerden biri antikanser etkidir. Ağırlıklı olarak böbrek tübül hücrelerinde bulunan 1 alfa-hidroksilaz aktivitesi aynı zamanda meme, prostat, kolon ve makrofajlarda da bulunmaktadır. 1980 yılında Garland CF. çalışmasında kolon kanserli olgular güneşe maruziyet ile mortalite arasında ilişki kurulmuş ve Kuzey Amerika'da mortalite oranlarının Güneye göre artış gösterdiği saptanmıştır (1).

2005 yılında Giovannucci çalışmasında yüksek doz D vitaminin kolon kanseri riskini azalttığı, yoğun güneş ışığına maruz kalan ve D vitamini açısından zengin beslenen toplumlarda meme kanseri riskinin %40-50 oranında azaldığı, 25 hidroksi D vitamininin serumda 52 ng/ml üzerinde bulunanlarda meme kanseri riskinin % 50'daha az olduğu saptanmıştır (2).

2012'de kliniğimizde ratlar üzerinde yapılan çalışmada radyasyon uygulanan ratlarda D vitamini düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı dikkat çekmiştir (3). Aynı zamanda kliniğimizde radyoterapi uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirmesi sonucunda D vitamini düzeylerinin % 50 oranında azalma saptandı.

Planlanan bu çalışmadaki amaç, anti kanser etkileri öne çıkan D vitamininin, kanser tedavisinde önemli ölçüde yer tutan radyoterapiye bağlı düzeylerini değerlendirmektir. Bu çalışmayla kanser tedavisinde D vitaminin yerinin, destek tedavilerinin öneminin ve gerekliliğinin vurgulanması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Radyasyon

Radyasyon, hareket halinde bulunan, bir kaynaktan çevreye taşınan bir enerji türüdür. Bu taşınım, partiküler yada elektromagnetik dalga şeklinde olabilir. Elektromagnetik radyasyon, atomlardan çeşitli şekillerde ortaya çıkan enerji

türleri ve yayılımlarını tanımlar. Görülebilir ışının da içinde bulunduğu pek çok radyasyon türü, frekansları ve dalga boylarına göre bir elektromagnetik radyasyon spektrumu oluştururlar. Bu spektrumda, bir ucunda enerji ve frekansları çok düşük ancak dalga boyları çok uzun olan radyo dalgaları, Ultraviyole ışınlar (UV), kızılötesi ışınlar bulunurken, diğer ucunda enerji ve frekansları çok yüksek ancak dalga boyları kısa X ve γ ışınları bulunmaktadır. Bu radyasyon çeşitleri doğal çevrede bulunabildiği gibi bazı çevresel ve fiziksel faktörlere bağlı olarak yapay olarak da oluşturulabilir (4).

Dünyanın oluşumuyla doğada yer alan radyoaktif elementler yaşadığımız çevredeki doğal radyasyonu oluşturmaktadırlar. Nükleer denemeler ve bazı teknolojik ürünlerin kullanımıyla doğal radyasyonun arttığı gözlenmiştir. Ayrıca uzaydan gelen kozmik ışınlar da doğal radyasyonun bir parçasını oluşturmaktadır. Fosil yakıtlar, uzun ömürlü radyoaktif element içermektedir. Endüstriyel gelişmeler ve radyasyonun tedavi amaçlı kullanımıyla birlikte birçok radyasyon kaynağı da doğadaki radyasyona eklenmiştir (5).

2.1.1 Radyasyon Çeşitleri

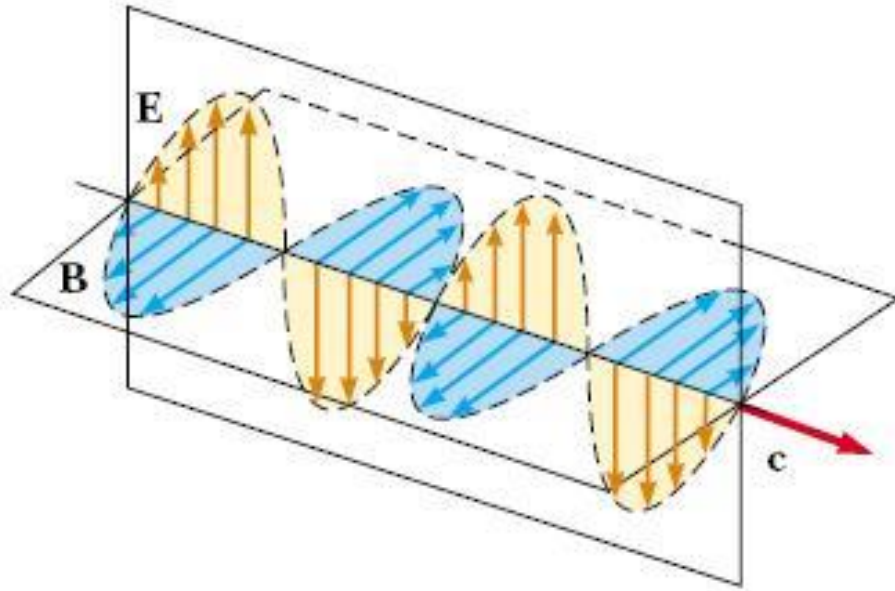
Radyasyon elektron, proton gibi parçacıkların oluşturduğu partiküllerin yayılmasıyla oluşan elektromagnetik ışımadır. İyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak ikiye ayrılır (5).

2.1.1.1 İyonlaştırıcı Radyasyon

Atomdan eksitasyon daha da önemlisi elektron kopararak iyonize hale geçirebilen yüksek enerjili radyasyon çeşididir. İyonizan radyasyon partiküler ve elektromagnetik radyasyon olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.1.1a İyonizan Elektromagnetik Radyasyon

Elektromagnetik radyasyon, foton adı verilen ve dalga hareketleriyle yayılan enerji paketleri olarak tanımlanabilir. Dalga hareketlerinin tepesi ile dalganın dibi genliğini, peş peşe oluşan iki tepe ve dip noktası arasındaki uzaklık dalga boyunu tanımlar (şekil 1). Belirli bir zaman dilimi içerisinde ardı ardına gelen dalga boylarının sıklığı frekans olarak tanımlanır.

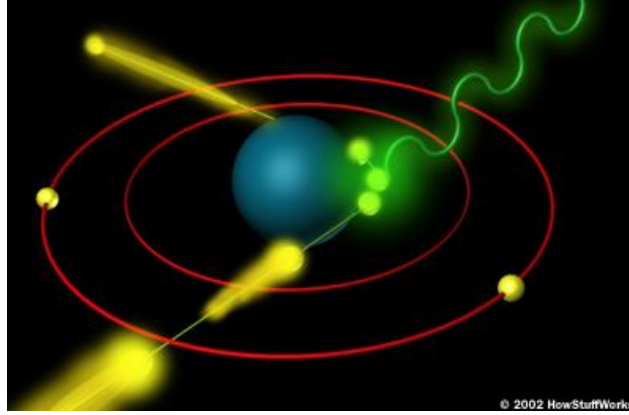


Şekil-1 Elektromagnetik Dalga

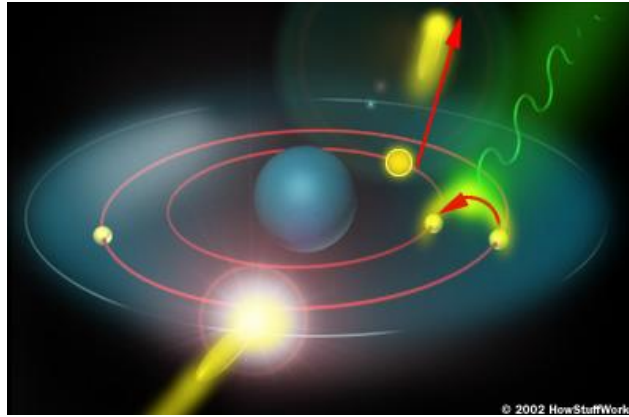
Elektromagnetik spektrum, düşük enerjili (uzun dalga boyu – düşük frekans) radyo dalgalarından, yüksek enerjili (kısa dalga boyu – yüksek frekans) iyonizan radyasyon arasındadır. Yüksek enerjili iyonizan radyasyon madde ile etkileştiğinde elektronlar yörüngelerinden kopar. Ortalama 33.85 eV' luk enerji ortama salınır. Klinik olarak yüksek enerjili fotonlar kullanıldığında, her tahrip edici olay başına ortalama 60 eV yüklü sekonder elektronlar, hücrel molekülere transfer olur. Radyasyon tedavisi, iyonize olmuş atom ve moleküllerin hücreler üzerinde oluşturduğu etki üzerinden etki göstermektedir (4).

a. X ışınları

İlk kez fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen tarafından 1895'de keşfedilmiştir. 1913 yılında William David Coolidge tarafından basıncı 10^{-3} mmHg'ya kadar düşürülmüş cam bir tüpün içine yerleştirilmiş anod ve katod levhalar arasına, çok yüksek enerjili elektriksel gerilim ($10^6 - 10^8$ volt) uygulanmıştır. Katodu terkeden hızlı elektronlar, anod üzerine yerleştirilmiş bir metal hedefe çarpıp ve frenleme (bremsstrahlung) sonucunda X ışınları elde edilmiştir.(Şekil 2) Temel olay, hızlandırılmış elektronların hedef metaldeki atom çekirdeklerince etkileşime girerek yavaşlatılmasıdır. Oluşan X ışınlarının enerji ve dalga boyu, hedef metalin atom numarası ile elektronların enerji ve hızlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu mekanizma Xray cihazları, lineer akseleratörler ve betatronlardan, medikal radyasyonun büyük bir kısmının elde edilme yöntemidir (4).



Şekil-2 Brehmsstrahlung oluşumu

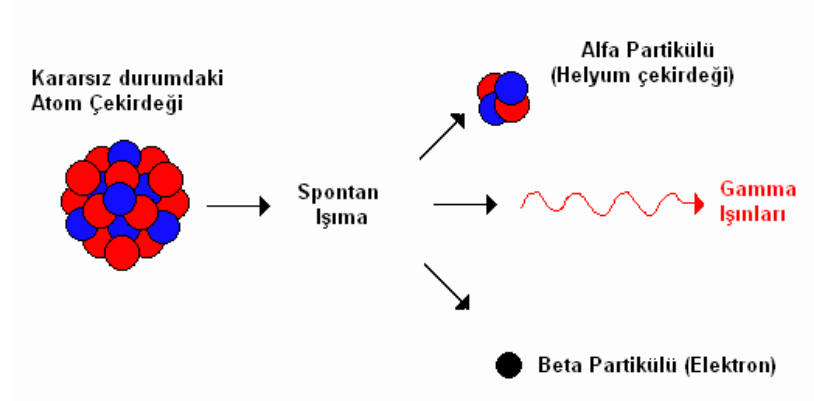


Şekil-3 Karakteristik X ışını oluşumu

b-Gama Işınları

Gama ışınları fiziksel açıdan X ışınları ile idantiktir. Bozunma sırasında atom çekirdeğinden salınırlar. Kararsız durumdaki bir atom çekirdeği; fazla enerjisini bir Helyum çekirdeği (alfa partikülü) veya bir elektron (e^-)(beta patükülü) çıkararak kararlı duruma geçmeye çalışır, ancak enerjisi buna rağmen

kararlı duruma geçememesi nedeniyle gamma ışıması yaparak kararlı duruma geçmeye çalışır.



Şekil-4 Gamma Işımlarının Oluşumu

2.1.1.1b İyonizan Partiküler Radyasyon

Elektron, proton, alfa partikülleri, nötronlar, pi mezonlar ve ağır iyonlar, iyonizan radyasyon oluşturan partiküllerdir. Klinik olarak en çok kullanılan partikül elektrondur. Diğer partiküllerin klinik kullanımı bazı merkezlerce yapılabilmektedir. Elektronlar, negatif yükleri ve düşük kütleleri nedeniyle lineer akseleratörler veya betatron gibi aygıtlarla, yüksek enerjilerle hızlandırılabilirler.

Normal koşullarda elektronlar atomun artı yüklü çekirdeğine bağlı durumda bulunur. Nötr bir atomdaki elektronların sayısı, çekirdekteki artı yüklerin sayısına eşittir. Ama bir atomda artı yüklerin sayısından daha fazla ya da daha az elektron bulunabilir. Bu durumda atomun toplam yükü eksi ya da artı olur; böyle yüklü atomlara iyon adı verilir. Bir atoma bağlı olmayan elektronlara serbest elektron denir. Elektronlar nükleer bozunma sırasında da üretilebilirler ve

beta partikülü adını alırlar.

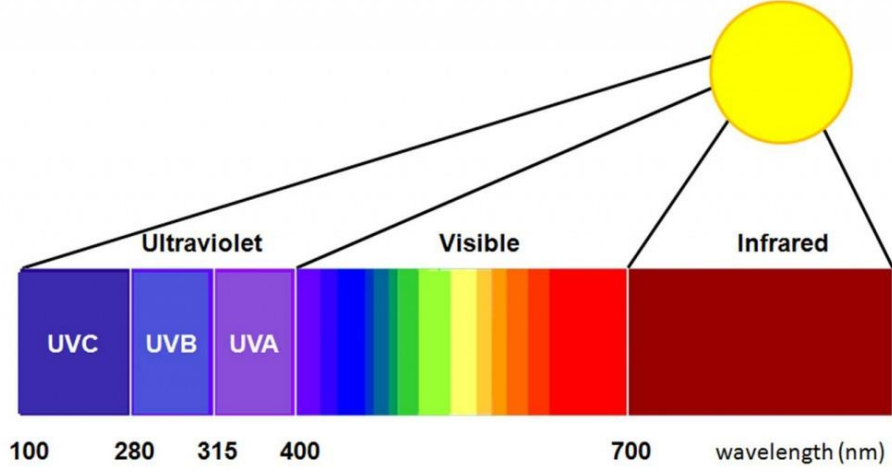
X ve Gamma ışınlarından farklı olarak, elektronların sınırlı bir erişim mesafesi vardır ve plastik, cam, metal tabakalarca soğurulabilir.

Nötron, atom çekirdeğinin bir arada kalmasını sağlayan yüksüz parçacıktır. Çekirdekte bulunan protonların birbirine karşı uyguladıkları itme kuvvetini azaltırlar ve çekirdeği bir arada tutarlar.

Protonlar ise (+) yüklü parçacıklardır ve kütlesi nötronlarla aynıdır. (4).

2.1.1.2 İyonlaştırıcı olmayan radyasyon

İnfrared (IR) ve Ultraviyole (UV) olmak üzere iki tipi vardır. Farklı mekanizmalarla etki gösterirler. IR oluşturduğu ısı ile tahribat gücüne sahiptir. UV ise karşılaştığı hücrelerde çeşitli reaksiyonlara neden olarak ölüme neden olur (5). UV radyasyon elektromagnetik spektrumda 3 kısıma ayrılır. Bunlar UVA (>315-400nm), UVB(>280-315nm) ve UVC (>100-280nm) olarak tanımlanmıştır. Ciltte D vitamini sentezinde UVB ışınları önemli rol oynamaktadır.



Şekil-5: UV elektromagnetik spektrum

2.1.2 Radyasyonun Biyolojik Etkileri

İyonize radyasyon, canlılarda moleküler ve hücresel düzeylerde fiziksel, kimyasal ve biyolojik çeşitli değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler maruz kalınan radyasyonun cinsine, miktarına ve süresine göre geçici (onarılabilen) veya kalıcı (hasara yol açıcı) tipte olabilirler.

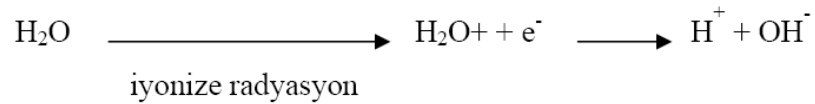
X ve gama ışınları, alfa, beta parçacıkları, nötronlar gibi iyonize radyasyonlar, içinden geçtikleri hücrelerde önce moleküler düzeyde değişikliğe sebep olurlar. Hücre içerisindeki molekülleri ve atomları iyonize ederek uyarırlar. Bu şekilde fazla enerjilerini bu moleküllere aktararak temel seviyeye inmeye çalışırlar.

İyonize radyasyonların gittikleri yol boyunca birim uzaklık başına neden oldukları enerji salınımlarına lineer enerji transferi (LET) denir. LET genellikle

iyonize radyasyonun yükü ve hızının fonksiyonu olarak da kabul edilir. İyonize radyasyonun yükü artıp hızı azaldıkça LET' i artar. Örneğin, alfa parçacığının hızı düşük, yükü ise 2 pozitifdir. Beta parçacığının ise hızı yüksek, yükü negatiftir. Bu nedenle alfa parçacığının LET' i beta parçacığınıninkinde daha yüksektir. Genel olarak LET arttıkça radyasyonun öldürücü etkileri de artar.

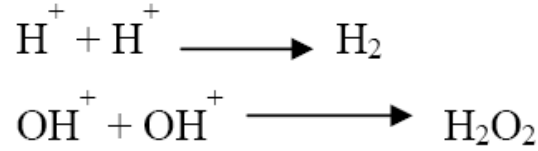
2.1.2.1 İyonize Radyasyonun Moleküler düzeyde etkileri

Moleküler düzeyde etkiler, direkt (doğrudan) veya indirekt (dolaylı) yolla olur. Eğer bir biyolojik materyal X, Gama yada yüklü veya yüksüz herhangi bir radyasyona maruz kalırsa, hedef hücredeki atomlarda iyonizasyon veya eksitasyona neden olarak bir seri reaksiyona neden olur. Buna radyasyonun doğrudan etkisi denilir. Dolaylı yolla ise iyonize radyasyon sonucu oluşan bazı ara ürünler başka bir dizi kimyasal reaksiyona girerek diğer moleküllerin değişmesine neden olurlar. Özellikle iyonize radyasyonun, hücrenin yaklaşık %80 kadarını oluşturan su molekülünün ayrışmasına sebep olarak serbest radikallerin oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir.



Burada oluşan hidrojen ve hidroksil grupları iyon olmayıp, kısa ömürlü ve oldukça reaktif radikallerdir. Özellikle hidroksi radikali (HO), yüksek düzeyde reaktiftir ve memeli hücrelerinde X ışınlarına bağlı DNA hasarlarının yaklaşık üçte ikisinden bu radikal sorumlu tutulmaktadır. Bu radikallerin iyonizasyon

sonucu kovalent bağları nedeniyle en dış elektron yörüngelerinde boşluklar vardır. Bu nedenle bu boşlukları doldurabilecek başka atomlar ararlar ve yüksek reaktiviteleri yüzünden tekrar birbirleriyle de birleşebilirler.



Bu durumda oluşan ürünler (örneğin Hidrojen Peroksit [H_2O_2]) çok kuvvetli oksitleyici bir ajan olarak hücre içindeki önemli moleküllerle reaksiyona girip onların yapısını ve fonksiyonunu bozarlar. Radyasyonun reaksiyona girdiği molekül tamamıyla rastlantısaldır ve herhangi bir karbonhidrat, lipit, protein, enzim veya DNA ya da RNA gibi bir nükleik asit olabilir.

2.1.2.2 Radyasyonun hücresel düzeydeki etkileri

Radyasyona tamamıyla dirençli hiçbir hücre yoktur. Hücreyi oluşturan yapılardan çekirdek ve özellikle de bölünme halindeki kromozomlar, radyasyona hücre sitoplazmasına göre çok daha duyarlıdır. Radyasyonun hücre düzeyindeki en belirgin etkilerinden biri hücre büyümesini baskılamasıdır. Özellikle hücre bölünmesi sırasında radyasyona maruz kalan hücrelerde büyüme kesintiye uğrar. Genel olarak mitotik aktivitesi fazla olan hücrelerin radyasyona duyarlılığının da fazla olduğu düşünülür. Radyasyon kromozomların kırılmasına, birbirlerine yapışmasına, kenetlenmesine ve kıvrılmasına yol açabilir. Kromozom kırıkları yeniden organize olabilir, aynı kalabilir veya bir başka kromozomla

birleşebilir. Tüm bu değişiklikler mutasyonla sonuçlanabilir veya daha da ileri giderek hücrenin ölümüne yol açabilir.

Radyasyon bundan başka dev hücre oluşumuna da sebep olabilir. Bölünme başlamadan önce radyasyona maruz kalan hücreler artık bölünmezler, fakat metabolik aktiviteleri bir süre daha devam edebilir ve bölünemedikleri için büyümeye devam ederler. Dev hücreler haline gelip, sonunda ölürler.

Ayrıca oksijen, ısı ve basınç gibi çevresel faktörlerin artışı da hücrelerin radyasyona duyarlılığını artırır.

2.1.3 Radyasyonun biyolojik sistemler üzerine etkileri

Biyolojik sistemleri oluşturan hücreler radyasyonun etkisine göre üç grupta incelenebilir: Prekürsör hücreler, farklılaşmakta olan hücreler ve olgun hücreler. Bu hücrelerin herhangi bir biyolojik sistemdeki sayısal oranlarına göre radyasyonun o sistem üzerindeki etkisi değişiklik gösterir

a-Prekürsör Hücreler

Bunlara ana hücre veya olgunlaşmamış hücre de denir. Genellikle mitotik olarak aktif olup, radyasyona çok duyarlıdırlar

b-Farklılaşmakta olan hücreler

Ana hücrelerden gelişen ve genel özelliklerini kaybederek bazı özel nitelikler kazanmaya başlamış hücrelerdir Bunlarda da bölünme olur ve radyasyona duyarlıdırlar.

c-Matür hücreler

Belirli bir fonksiyonu olan hücrelerdir. Mitotik aktiviteleri çok azdır ve görece olarak radyasyona dirençlidirler (karaciğer hücreleri, böbrek, tükürük bezi epiteli, nöronlar, eritrositler, kas hücreleri).

2.2 D Vitamini

Vitaminler, besinlerle veya dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmaktadır. Ancak D vitaminin bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi nedeniyle vitaminden daha çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilmektedir.

D vitamini yakın zamana kadar vücutta kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenleyen aynı zamanda kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan bir prohormon olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllardaki çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin birçok farklı hücre gruplarında da bulunduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak D vitaminin kemik mineralizasyonu dışında daha bir çok sistem üzerinde biyolojik fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir.

Kuzey Avrupa ülkelerinde güneş ışınlarına maruziyetteki yetersizlik ciddi büyüme geriliği ve kemik deformiteleriyle karakterize Raşitizm epidemisi görülmüştür. 1929 yılında Hess ve Unger UV radyasyona maruz kalmanın raşitizmi iyileştirdiğini gözlemişlerdir.

1930 yılında maya ekstresinin UV radyasyon sonrası anti-raşitik Vitamin D maddesinin üremesine yol açtığı bulunmuştur. Bu madde yapısı incelenmesi sonrası vitamin D2 olarak adlandırılmıştır. 1937 yılında 7 dehidrokolesterolün UV ışınına maruz kalması sonucu Vitamin D3' ün deride sentezlenebildiği bulunmuştur.

D vitamini ailesi siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından derive olurlar ve streoidlerin yapısıyla benzerlik gösterirler (6). Ancak dört halka yapıları olmadığından gerçek anlamda streoid değildirler (7). Otuzdan fazla vitamin D metaboliti olduğu bildirilmesine rağmen bunların çoğu inaktif bileşiklerdir (8).

2.2.1 D vitamini metabolizması

Vücuttaki D vitaminin %85 kadarı deride ultraviyole ışınlar etkisiyle oluşurken, %15 kadarı ise diyetten sağlanır (9). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çocuklarda yeterli kemik gelişimi için günlük D vitamini gereksinimi 400IU olarak belirlenmiştir (8).

Beyaz ırktan bir insanın bir santimetre karelik derisinde, güneş ışınları etkisiyle yaklaşık olarak saatte 6 ünite D vitamini yapılabilir. Sadece yanakları açık olan bebeğin, üç-dört saat güneş ışığında kalması bile günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabilmektedir (9).

D vitaminin iki farklı formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki Vitamin D3 (Kolekalsiferol) hayvansal gıdalardan; diğer formu Vitamin D2 (Ergokalsiferol) ise bitkisel gıdalardan oral yolla alınmaktadır. Her iki form da safra tuzlarıyla

incebarsak üst segmentlerinden emilerek şilomikron yapıları içinde lenfatik sistem yoluyla kan dolaşımına karışır (Holick 1995). Vitamin D kanda “Vitamin D Bağlayıcı Protein” e bağlanarak karaciğere taşınır.

D vitamini besinlerle alınabildiği kadar vücutta da sentezlenebilmektedir. Karaciğerde kolesterolden sentezlenen 7 dehidrokolesterol kan yoluyla derinin Malpighi tabakasına gelir. Burada 7- dehidrokolesterol, fotosentez yoluyla inaktif bir form olan provitamin D3' e dönüşür. Vücuttaki provitamin D3' ün yaklaşık % 8'i epidermiste bulunmaktadır. Solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki UV B ışınları epidermisin stratum spinosum ve stratum bazalis tabakalarına ulaşır. Bu iki tabakada provitamin D3, yaklaşık 30 dakikada non-enzimatik olarak previtamin D3 formuna dönüşür. Pencere camından dalga boyu 313 nm' den küçük ışınlar geçemediği için, cam arkasından maruz kalınan güneş ışığının D vitamin sentezi açısından faydası yoktur (20).

Dermisin birim cm² alanında, her ne kadar epidermisteki kadar provitamin D3 varsa da, UV 290-315 nm boyutundaki ışınlar, epidermis tarafından absorbe edilir, dolayısıyla dermiste çok az miktarda previtamin D3 yapılır. Deride previtamin D3 yapılıncaya, tekrar nonenzimatik olarak hemen termal izomerizasyona uğrar ve vitamin D3'e dönüşür. Fizyolojik vücut ısısında, bu dönüşümün gerçekleşmesi 2-3 gün alır. Sıcakkanlı canlılarda, deri güneş ışığına maruz kaldıktan sonraki birkaç gün içinde de, deride sentez olayı devam eder ve sentezlenen vitamin D3 dolaşıma verilir. Bu termal izomerizasyon reaksiyonu, dermoepitelyal birleşme bölgesinde olur ki, burada ısı oldukça sabittir ve çevrenin

ısısı nedeniyle değişebilen deri yüzeyinin sıcaklığından, bu olay etkilenmez. Dolayısıyla birey, kışın ya da yazın güneşe maruz kaldığında, deri yüzeyinin ısısı birkaç derece değişse bile, previtamin D3'ün, vitamin D3'e dönüşümü sabit kalır.

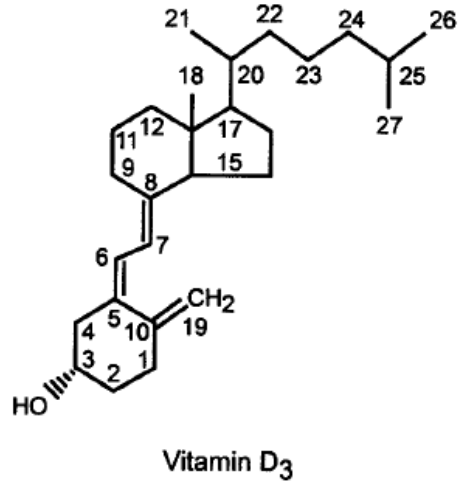
Previtamin D3 hem termal enerji hem de UV' ye hassastır. Previtamin D3 deride oluştuğunda, ya termal olarak vitamin D3'e izomerize olur (gün ışığına maruziyet varsa) ya da gün ışığına maruziyet yoksa bir foton UV absorbe eder ve biyolojik olarak inert olan; lumisterol ve takisterol adı verilen iki izomere dönüşür. Solar radyasyona sürekli olarak maruz kalındığında, previtamin D3 devamlı artmaz ve hemen lumisterol ve takisterole döner.

Beyaz ırktan olanların bütün vücudunun minimum eritem dozunun (MED) 1.5 misline maruz kalması halinde, serum 25OHD3 düzeyleri, güneşe maruziyetten 24-48 saat sonra 60 katı artar, aynı dozdaki radyasyonun, siyah ırktan olanlarda serum vitamin D3 düzeyleri üzerine bir etkisi olmaz, zira dermisteki melanin, iyi bir UV filtresi görevi görür ve provitamin D3 için solar UV ışınları ile rekabete girer. Erişkin beyaz ve siyah ırktan olanlar, dermiste birim alanda benzer miktarda provitamin D3'e sahiptir, dolayısıyla siyah ırktan olanların vitamin D3 yapabilme kapasiteleri beyazlarıinkiyle aynı olmasına karşın, siyah ırktan olanların çok daha yüksek dozda UV ışınlarına maruz kalmaları gerekmektedir.

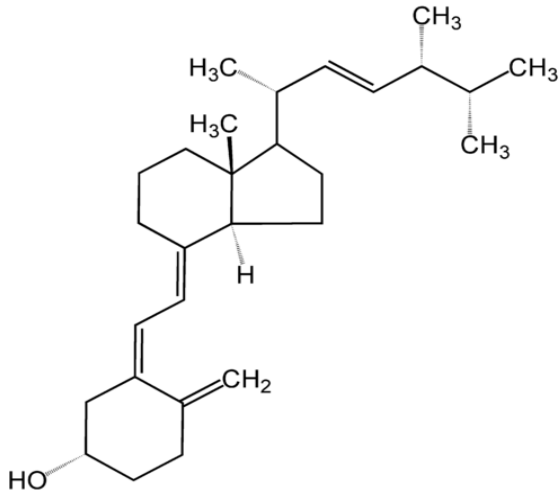
Serum vitamin D3 düzeyleri, güneşe maruziyetin 1-2 gün sonrasında artarsa da, 25(OH)D3 düzeyleri tedricen artar ve ancak 7-14 gün sonra %50 artış

gösterir. Bu mekanizmalar, uzun süreli UV ışın maruziyeti sonrası vitamin D intoksikasyonunu önler. Ekvatoriyal güneşe 30 dakika veya 8 saat maruz kalmakla, derideki provitamin D3'ün ancak %15'i previtamin D3'e döner. Kuzey ülkelerinde 40° enlemde UV ışınları, 7 dehidrokolesterolü vitamin D3'e yedi ay boyunca dönüştürmekte etkilidir, örneğin 50-55° enlemde olan İsveç'te beş ay süreyle UV ışınları etkili olmaktadır. Etkin UV ışınlarına maruziyetin süresi güneşin hangi açıdan geldiği ve atmosferik kirlilikle ilgilidir, güneşin etkili olması için enlemin 35° üzerinde olmalıdır. Dolayısıyla coğrafi olarak kuzey küre enlemlerinde bulunulması bu olasılığı artırır (6-10).

Vitamin D2, Ergosterol' den UV ışınlarına maruziyet sonrası oluşmaktadır. Yumurta, süt ve bitkilerdeki vitamin D2, besinlerle kan dolaşımına geçebilir. Hayvanlar, UV ışınlarına maruz kalmış maya içerikli besinlerden almış oldukları vitamin D2' yi süte geçirirler. Bu süt UV ışınlarına maruz kalırsa sütün 7 dehidrokolesterol içeriği Vitamin D3 formuna dönüşmektedir.



Şekil-6: Vitamin D3: Kolekalsiferol



Şekil-7: Vitamin D2 : Ergokalsiferol

Normal şartlarda insan vücudunda bulunan D vitamini sentezinin yaklaşık %95' i güneş ışınları etkisiyle sentezlenmektedir. Bu sentez ülkenin bulunduğu konum, güneş ışınlarının geliş açısı, mevsimler, deri pigmentasyonu, güneş koruyucu kremler, gibi faktörlere bağlılık gösterir. Ekvatora uzak bölgelerde

yaşayan insanların, güneş ışığının eğik açıyla gelmesi nedeniyle özellikle kış aylarında yeterli güneş ışığı alamadığı bildirilmiştir (10). Buna bağlı olarak dünya üzerinde büyük bir popölasyonda D vitamini eksikliği saptanmıştır (10).

Güneş ışınlarına bağlı deride D vitamini sentezi olabilmesi için eşik değer 18-20 mJ/cm² dir. Deride 7-dehidrokolesterolden fotosentezle oluşan provitamin D3 önce UV B ışınları etkisiyle prehormon vitamin D3, ardından termal izomerizasyonla D3 vitaminine dönüşür. Daha sonra karaciğerde üretilen bir alfa globülin olan “ Vitamin D Bağlayıcı Protein” vasıtasıyla karaciğere taşınmaktadır. Gebelikte ve östrojen kullanımı sonrasında VDBP düzeylerinde artış gösterir (11).

Deride üretilen ve besinlerle alınan D vitamini biyolojik olarak inaktiftir. Karaciğerde 25 hidroksilaz enzimiyle (mitokondrial CYP27A1 ve özellikle mikrozomal CYP2R1) 25-hidroksi vitamin D 25(OH)D3 (Kalsidiol) molekülüne dönüşür (12). 25 hidroksilasyonun %90’ ı karaciğerde, %10’ u fibroblast, kemik, duodenum, gibi diğer dokularda gerçekleşmektedir. Memelilerde bu basamağın güçlü bir regölasyonu yoktur, karaciğerde 25OHD3’ün önemli bir depolanması yapılmadan hemen kana salıverilir. 25OHD3 serumda biyolojik yarı ömrü 12-19 gündür ve serumda bol miktarda bulunması ve en stabil metabolit olması nedeniyle vitamin D’nin serumdaki en iyi göstergesidir. Birçok laboratuvar da referans değerler 20-100 ng/ml olarak kullanılsa da sağlıklı metabolizma açısından önerilen düzey 30-60 ng/ml’ dir. Vitamin D eksikliği için referans değer *Institute of Medicine (IOM)* raporunda 20 ng/ml olarak belirtilirken, *Endocrine Society Guideline* da 30 ng/ml olarak belirtilmektedir (13).

25-hidroksi vitamin D [25 (OH)D₃] inaktif moleküldür ve böbrekte 1-alfa hidroksilaz reaksiyonu (sitokrom P-450, CYP27B1) biyolojik aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25 (OH)₂D₃] (Kalsitriol) molekülüne dönüşür (12). Böbrekte proksimal tübül hücreleri, 1-alfa hidroksilaz enziminden oldukça zengindir. Ayrıca kemik, plasenta, prostat, paratroid bezler, makrofaj ve T lenfositlerde de 1-alfa hidroksilaz aktivitesi gösterilmiştir.

1,25-dihidroksi vitamin D [1,25 (OH)₂D₃] sentezi serum kalsiyum, fosfor, Fibroblast Growth Faktör (FGF) seviyelerine göre artar yada azalır. Parathormon tarafından 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi düzenlenmektedir. Böbrekteki CYP27B1 hidroksilaz enzim düzeyi, PTH tarafından kontrol edilir, PTH'nin sentezi serumdaki Ca ve P ile regüle edilir, ayrıca hipokalsemi, hipofosfatemi, GH, PRL tarafından da bu enzim uyarılır. Osteositlerden kemikte salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), Ca mobilizasyonunu sağlamak üzere artmış olan PTH ve CYP27B1 hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)₂D₃ sentezini süprese eder. Bu enzim, vitamin D reseptörüne çok yüksek affiniteli bir ligand olup, hedef dokularda 1,25(OH)₂D₃'ün yönlendirildiği genlerin ekspresyonunu değiştirir (14).

D vitamini katabolizması 24 hidroksilasyon reaksiyonu ile gerçekleşmektedir. 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25 (OH)₂ D₃] kendi yıkımını 25 hidroksi vitamin D, 24 hidroksilaz enzimi aktivitesini indükleyerek başlatır. 25-hidroksi vitamin D, bu enzim aktivitesiyle daha polar bir molekül olan 24,25-dihidroksivitamin D' ye dönüşür ve böbrekten hızlı bir şekilde itrah edilir. 1,25-

dihidroksi vitamin D [1,25 (OH)₂ D₃] 24-hidroksilasyonla “kalsitroik aside” dönüşür ve safra yoluyla itrah edilir (11).

2.2.2 D vitamini ve Kanser

Vitamin D kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlediği ve kemik mineralizasyonunda esas rol oynadığı bilinmektedir. Ancak son iki dekatta iskelet sistemi dışındaki etkileri netlik kazanmıştır. Özellikle son yıllarda D vitamini eksikliğiyle kanser ve daha birçok hastalığın hem gelişme riski hem de bu hastalıkların doğal seyrinin daha kötüleşebileceği üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (13).

Güneş ışığının, deri kaynaklı olmayan kanserlerin oluşunu inhibe edebileceği düşüncesi, ilk kez 1936 yılında Amerika denizcilerde, derinin güneşe fazla maruziyetiyle deri kanserlerinin fazla, fakat diğer tip kanserlerin az görüldüğünün fark edilmesiyle ortaya çıkmıştır. Daha sonra 1941 yılında UV ışınlarına maruziyet ile deri dışı kanserlerin oluşumu ve mortalite arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Birçok gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanseri ile UV’ ye maruziyet arasındaki ilişkiyi gözden geçirmiştir (16-18).

Yüksek rakımda yaşayanlarda Hodgkin lenfoma, kolon, pankreas, prostat, over, meme ve diğer kanserlere artmış bir risk olduğu ve buralarda yaşayanlarda kanserden ölme olasılıklarının yüksek olduğu saptanmıştır. Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/mL’nin altına indiğinde kolon, pankreas, prostat, meme kanseri insidansının %30-50 ve

bu kanserlere bağlı mortalitenin de arttığını göstermiştir. “Nurses Health Study” kolorektal kanserlerin ortanca serum 25(OH)D düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (43).

Telomerler, kromozomların DNA zincirlerinin uğlarındaki başlangıç ve bitiş kodlarıdır ve her kopyalanmayla birlikte yıpranırlar. Her hücre bölünmesi sırasında kromozomlar kısalırlar, geriye kalan kromozomlar eşleşirler. Baş ve sondaki genler de telomer olarak yeniden tayin edilirler. Yaş ilerledikçe gelişimin durması ve belli bir zamandan sonra yaşlanma bu nedenle oluşur. Lökosit telomer uzunlukları (LTL) yaşlanma ile ilgili hastalıkların bir belirteci gibidir ve her hücre siklusunda ve iltihabi olaylarda azalır. D vitamini, proinflamatuvar yanıtların güçlü bir inhibitörüdür, D vitamini’ nin inflamatuvar yanıtlardaki inhibitör etkileri, D vitamini ile lökosit telomer uzunluk ve yıpranma hızları arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu inhibitör etki nedeniyle lökositlerin döngüsünü azaltır. Diyetteki D vitamin konsantrasyonlarının artırılması ile lökositlerde telomer yıpranma hızını yavaşlatıp, uzunluklarındaki kısalmayı engelleyebilme olasılığı araştırılmış ve daha uzun lökosit telomerleri idamesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Bu bilimsel veri doğrultusunda, D vitamini’ nin yaşlanmayı geciktirebileceği ve yaşamı uzatabileceği, yaşlılıkla ilgili hastalıkları geciktirebileceği yorumlanmıştır (44).

Günümüze dek yapılan çalışmalarda elde edilen D vitamininin antikanserojen etki mekanizmaları řu şekilde özetlenebilir; hücre farklılaşmasını arttırır, hücre büyümesini tetikleyen sinyalleri baskılar, hücre büyümesini inhibe

eden sinyalleri tetikler, hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiogenezi inhibe eder (28-30).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, Üniversite Yerel Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar kapsamında değerlendirilip onay alınarak yapılmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubu

Bu çalışmaya 18-80 yaş arasında patolojik olarak kanser tanısı almış, güncel tedavi protokolü gereği radyoterapi veya kemoterapi ve radyoterapi uygulanması planlanan 30 hasta dahil edilmiştir. Uygunluk kriterleri arasında ECOG ≤ 2 , yeterli kemik iliği rezervinin bulunması (hemoglobin ≥ 10 g/dL, mutlak nötrofil sayısı ≥ 1.500 mg/dL ve trombosit sayısı $\geq 100.000/\mu\text{L}$), böbrek fonksiyonunun normal olması (serum kreatinin düzeyi $< 1,5$ mg/dL) ve karaciğer fonksiyonunun normal olması (bilirubin laboratuvar normalinin üst limitinin $< 1,5$ katı, AST laboratuvar normalinin üst limitinin $< 2,5$ katı ve alkalen fosfataz laboratuvar normalinin üst limitinin < 2 katı) idi.

Hastaların hiçbirinde uzak organ ve kemik metastazı bulunmamaktaydı. Performans statüsü ECOG ile değerlendirilmiştir (Tablo-1).

ECOG 0: Normal
ECOG 1: Semptom var ama ayakta
ECOG 2: Zamanının yarısından azını yatakta geçiriyor
ECOG 3: Zamanının yarısından fazlasını yatakta geçiriyor
ECOG 4: Yatağa bağımlı

Tablo-1: ECOG performans statüsü

3.2 Radyoterapi

Hastaların tümüne RT planlaması öncesinde planlama CT çekimi yapıldı. Görüntüler Varian-Eclipse tedavi planlama sistemine aktarıldı. Hastaların primer tümör hedef tedavi volümleri, ICRU 50 tanımlarına göre gross hedef hacim (gross target volüme-GTV), klinik hedef hacim, (clinical target volüme-CTV), planlanan hedef hacim (planning target volüme-PTV) olarak tanımlandı. Tüm hastalara primer tümör bölgesine göre günlük 1,8-2 Gy doz şemasıyla toplam 45-72 Gy üç boyutlu veya yoğunluk ayarlı eksternal RT uygulandı.

3.3 Vitamin D Düzeyi Tayininde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Santrifüj

Vorteks

Benmari

Etüv

Derin dondurucu

Otomatik pipetler

Eppendorf

Vitamin D analiz kiti

Vitamin D kolonu

HPLC cihazı (Shimadzu)

3.4 Numunelerin toplanması

RT başlangıcından 24 saat önce ve RT bitiminden 24 saat sonra Brakial venöz sistemden vakutaner aracılığıyla biyokimya tüplerine hastaların kan örnekleri alındı. Kan numuneleri en geç yarım saat içinde 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj işleminden sonra serumlara ayrıldı.

Toplanan kan numunelerinden elde edilen serumlar -20 C' de 30 gün karanlık ortamda saklandı.

Enjeksiyon Hacmi	50 µl
Akış Hızı	1,0 mL/dk
Kolon Sıcaklığı	30 °C
Çalışma süresi	15 dk
Dalga Boyu	264 nm

Tablo-2: Vitamin D için HPLC çalışma koşulları

Vitamin D çalışmasında UV dedektör kullanılmıştır.

3.4. Verilerin analizi

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov (K-S) uygunluk testi yapılarak örneklem normal dağılım açısından değerlendirildi. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için T-testi, normal dışı dağılım gösteren veriler için Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Tüm analizlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Olguların hepsinden bilgilendirilmiş onam ve çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

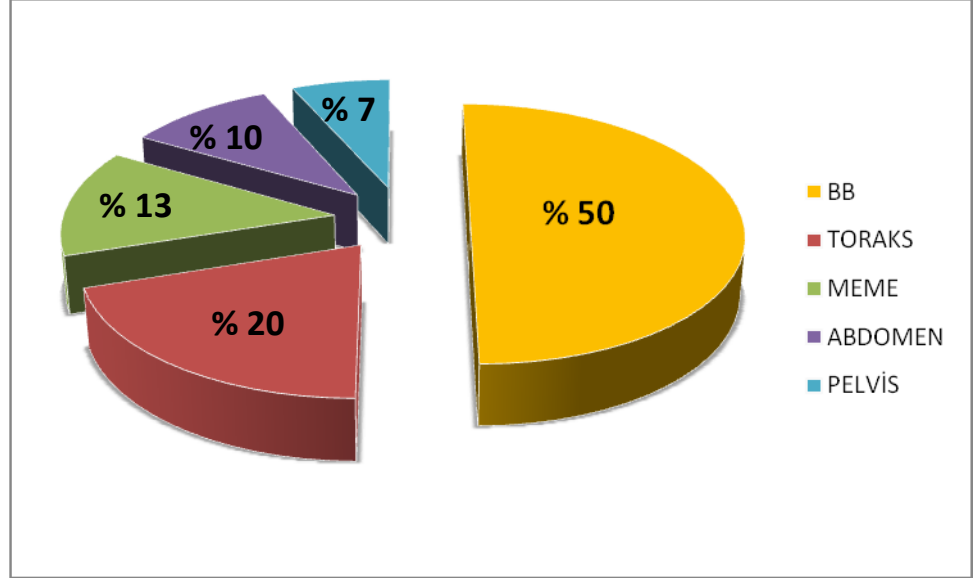
4. BULGULAR

Çalışmaya 2013-2014 yılları arasında patolojik olarak kanser tanısı konulup, güncel tedavi protokolü gereği küratif radyoterapi (RT) veya eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) planlanan toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 11'i kadın, 19' u erkektir. Hastaların medyan yaşı $56 \pm 12,5$ (25-78) dır. Hastalara uygulanan toplam RT dozları medyan $60 \pm 8,5$ Gy (45-72 Gy)' dir.

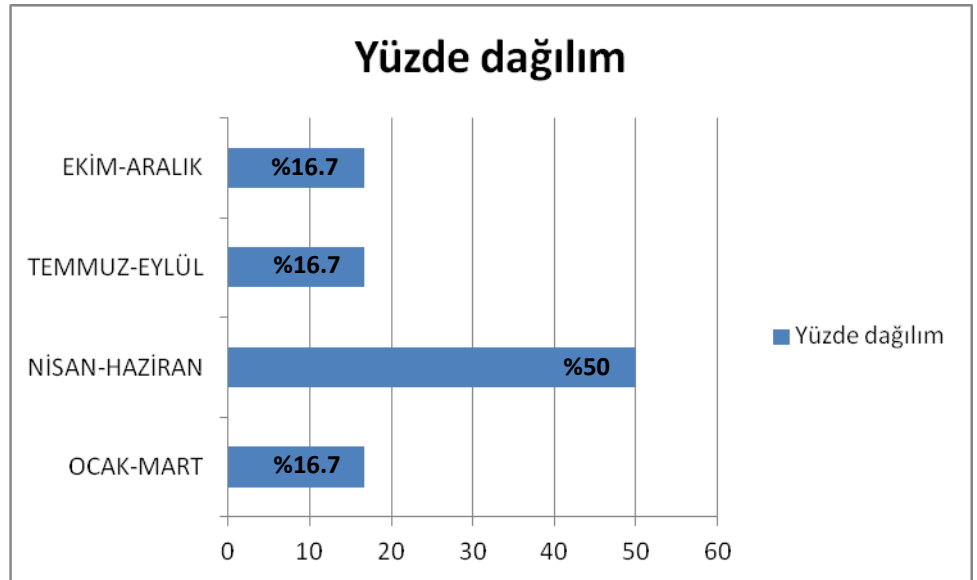
	Hasta Sayısı (n)
Yaş (yıl)	
-Medyan	$56 \pm 12,5$
-Aralık	25-78
Kadın	11 (%37)
Erkek	19 (%63)
Tanı	
-Glial Tümör	4 (%13)
-Baş-boyun	11 (%37)
-Akciğer	6 (%20)
-Meme	4 (%13)
-Gastrointestinal Sistem	3 (%10)
-Genitoüriner sistem	2 (%7)

	Hasta Sayısı (n)
RT doz	60 Gy $\pm$ 8,5
-Medyan	45-72 Gy
-Aralık	
RT alanı	
-Baş-boyun	15 (%50)
-Toraks	6 (%20)
-Meme	4 (%13)
-Abdomen	3 (%10)
-Pelvis	2 (%7)
RT zamanı	
-Ocak-Mart	5 (%16,7)
-Nisan-Haziran	15 (%50)
-Temmuz-Eylül	5 (%16,7)
-Ekim-Aralık	5 (%16,7)

Tablo-3 Hasta özellikler



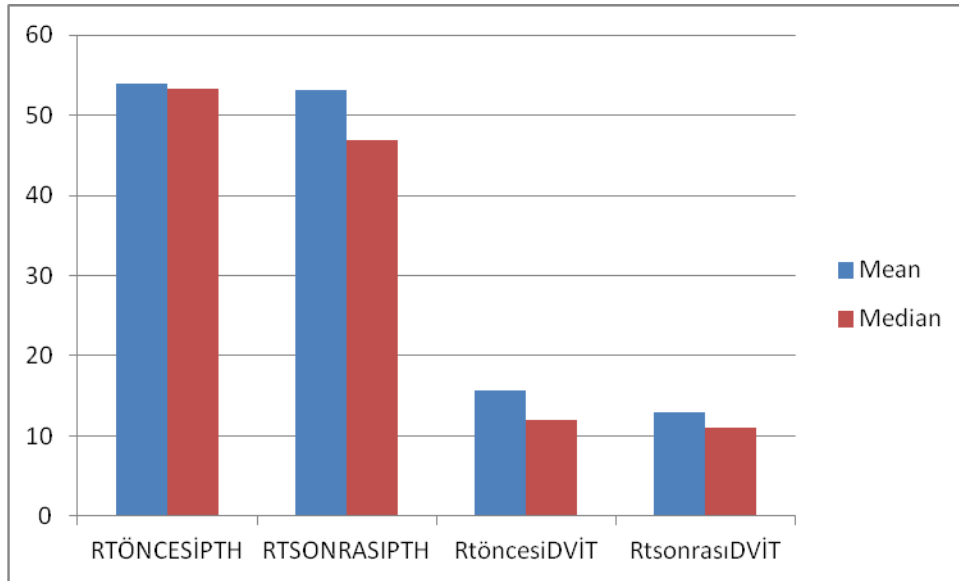
Grafik-1 RT alanlarına göre hasta dağılımı



Grafik-2 Aylara göre hasta dağılımı

RT öncesi 25-OH vitamin D düzeyleri mean 15,6 ng/ml, medyan 12 ng/ml $\pm$ 11,25 (3-45ng/ml) bulunurken, RT sonrası mean 12 ng/ml, medyan 11 ng/ml $\pm$ 8,5 (3-40ng/ml) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p= 0,02)

RT öncesi Parathormon düzeyleri mean 54 ng/ml, medyan 53,35 $\pm$ 21,44 ng/ml (7,9-93,4 ng/ml) bulunurken, RT sonrası PTH düzeyleri mean 53 ng/ml, medyan 47 $\pm$ 26 ng/ml (11-120 ng/ml) olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır. (p=0,58)



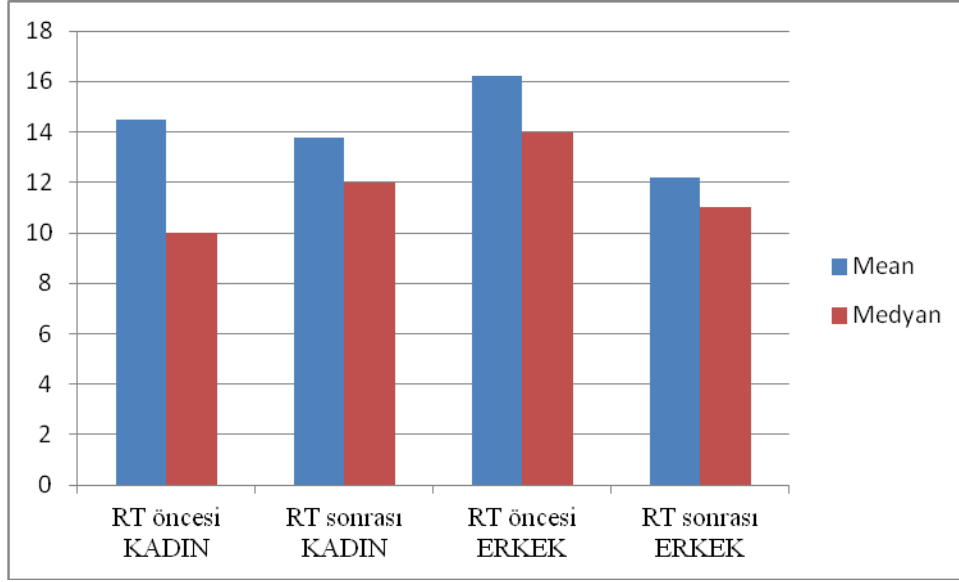
Grafik-3 RT öncesi ve sonrası vitamin D ve PTH düzeyleri

	Kadın	Erkek
Mean	14,5	16,2
Medyan	10	14
SD	$\pm 13,5$	± 10
Minumum	3	5
Maksimum	45	35

Tablo-4: RT öncesi cinsiyete göre vitamin D düzeyleri

	Kadın	Erkek
Mean	13,8	12,2
Medyan	12	11
SD	$\pm 11,3$	$\pm 6,5$
Minumum	3	4
Maksimum	40	24

Tablo-5: RT sonrası cinsiyete göre vitamin D düzeyleri



Grafik-4 RT öncesi ve sonrası kadın ve erkek popülasyonda vitamin D düzeyleri

	RT ÖNCESİ	RT SONRASI
OCAK-MART		
Mean	18,4	19,2
Medyan	9	17
SD	$\pm 17,7$	$\pm 13,9$
NİSAN-HAZİRAN		
Mean	10,4	10,7
Medyan	10	10,5
SD	$\pm 5,1$	$\pm 6,1$
TEMMUZ-EYLÜL		
Mean	15,8	7,8
Medyan	14	6
SD	$\pm 5,8$	± 4
EKİM-ARALIK		
Mean	28,2	17,4
Medyan	34	17
SD	$\pm 12,9$	$\pm 7,2$

Tablo-6 Aylara göre vitamin D düzeylerindeki değişimler

5.TARTIŞMA

D vitamini, her ne kadar vitamin olarak tanımlansa da, aslında birçok organ ve dokuda etki gösterebilen potent steroid bir hormon olan Kalsitriol' ün [1,25(OH)D3] öncülüdür. Güneş ışığındaki UV sayesinde yeterli miktarda üretilebilmesi nedeniyle esansiyel bir madde değildir. Aslında birçok yiyecek içerisinde eser miktarda olsa bile D vitamini mevcuttur ancak aktif D vitamini haline dönüşebilmesi güneş ışığına bağlıdır. Ekvatora uzak bölgelerde yaşayan insanların, güneş ışığının eğik açıyla gelmesi nedeniyle özellikle kış aylarında yeterli güneş ışığı alamadığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak dünya üzerinde büyük bir popülasyonda D vitamini eksikliği saptanmıştır (10).

Güncel literatür bilgileri eşliğinde D vitaminin kemik mineralizasyonu ve kalsiyum metabolizması açısından önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir. Ancak vitamin D' nin kanser ve diğer hastalıklara karşı koruyucu etkisi halen açıklığa kavuşmadığı ve bunun için randomize klinik çalışmaların gerekli olduğu vurgulanmıştır. (26)

Günümüze dek yapılan çalışmalarda elde edilen D vitamininin antikanserojen etki mekanizmaları; hücre farklılaşmasını artırması, hücre büyümesini tetikleyen sinyalleri baskılaması, hücre büyümesini inhibe eden sinyalleri tetiklemesi, hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiogenezi inhibe etmesiyle açıklanmıştır (28-30).

Grant ve arkadaşları tarafından yapılarak 2002 yılında yayınlanan ekolojik çalışmada UV radyasyon maruziyetinin prostat, meme, kolon, over, NHL, mesane, özefagus, böbrek, akciğer, pankreas, mide ve uterus kanserlerinin mortalitesinde azalmaya yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır (15).

Güneş ışınlarına maruziyet ile prostat kanseri insidansı veya mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu Bodiwala ve arkadaşlarının 2003 yılında, John ve arkadaşlarının ise 2005 yılında yayınladıkları ekolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda Robsahm ve arkadaşlarının 2004 yılında, John ve arkadaşlarının aynı yıl yayınladıkları kohort çalışmalarında da ile prostat kanseri mortalitesinde azalma gösterilmiştir (16-18). Güneş ışınlarına maruziyet ile meme kanseri insidansı veya mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu Grant ve arkadaşlarının 2002 yılındaki ekolojik çalışmasında, Freedman ve arkadaşlarının 2002 yılındaki vaka-kontrol çalışmalarında, Robsahm ve arkadaşlarının kohort çalışmalarında gösterilmiştir. Bununla birlikte güneş ışınlarına maruziyet ile kolon kanseri insidansı veya mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu Grant ve arkadaşlarının 2002 yılında, Garland ve arkadaşlarının 1980 yılındaki ekolojik çalışmalarında gösterilirken, Freedman ve arkadaşlarının 2002 yılındaki vaka kontrol çalışmalarında, Robsahm ve arkadaşlarının 2004 yılındaki, Moan ve arkadaşlarının 2005 yılındaki kohort çalışmalarında gösterilmiştir (1, 15, 19, 21).

Porojnicu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yayınlanan çalışmada sonbaharda tanı konulan Hodgkin Lenfomalı hastalarda mortalitenin kış aylarında tanı alanlardan %20 daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda güneş ışınlarına maruziyet çeşitli kanserlere karşı koruyucu özellik göstermektedir. Burada şüphesiz ki koruyucu etkiden sorumlu olan UVB radyasyondur. UVB radyasyon vücutta D vitamini sentezine yol açar ki çoğu insan için güneş ışınları D vitamini ihtiyacının %80-90'ını karşılar (22).

Güneş ışınlarına maruziyetin melanom gelişim riskini arttırdığına dair çok sayıda çalışma bulunmasının yanısıra kronik ve aralıklı güneş ışını maruziyetinin melanom gelişimine karşı koruyucu özellik gösterebileceğini hatta melanomlu hastalarda survival oranlarında artış sağlayabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (23-25).

Vitamin D'nin gıda ve gıda takviyeleri yoluyla alımı ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmalar da yapılmıştır. Lieberman ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanan çalışmasında Vitamin D alımının kolorektal kanserlerin öncülü olarak kabul edilen geniş poliplere karşı istatistiksel olarak anlamlı korunma sağlandığı sonucuna ulaşılmıştır (31). Melissa Y. Wei ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan bir meta-analizde gözlemsel çalışmalar incelenmiş ve Vitamin D alımı ile kolorektal adenomların gelişim riskinde istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösteren bir azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (OR: 0.89, %95 CI:0.78-1.02). Ayrıca bu meta analizde Vitamin D alımı ile sayıları az olmakla beraber geniş poliplerin gelişim riskinde

azalma olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak adenom-Vitamin D ilişkisinden daha gl olduğu sonucuna ulaşılmıştır (32).

Gandini ve arkadaşları tarafından yapılarak 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde yüksek serum 25(OH)D seviyesinin kolorektal kansere karşı koruyucu özellik sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Aynı meta analizde benzer koruyucu etkinin meme veya prostat kanseri için geçerli olmadığı da belirtilmiştir (33).

Skinner ve arkadaşları tarafından yapılarak 2006 yılında yayınlanan çalışmada günde >15 mikrogram Vitamin D tüketime <3.75 mikrogram/gün tüketime kıyasla pankreatik kanser gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (34). Diğer taraftan Lappe ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan randomize, plasebo kontrollü çalışmada D vitamini replasmanı ile rölatif kanser riskinde %60-77 azalma izlendiği sonucuna ulaşılmıştır (35).

Robien ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan ve Lin ve arkadaşları tarafından yapılarak 2007 yılında yayınlanan kohort çalışmalarında premenapozal dönemdeki kadınlarda yüksek doz Vitamin D alımı ile meme kanseri gelişim riskinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendiği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak benzer koruyucu etki post menapozal dönemdeki kadınlarda izlenmemiştir. Ancak Lin ve arkadaşlarının çalışmasında, sadece invaziv meme

kanserleri incelemeye alınırken, Robien ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada in situ kanserler de incelenmiştir (36-37).

Chen ve arkadaşları tarafından yapılarak 2009 yılında yayınlanan ve Gissel ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan meta- analizlerde kalsiyum ve D vitamini replasmanının meme kanseri gelişim riskinde azalmaya yol açtığı sonucuna ulaşılmış olsa da Larsson ve arkadaşlarının 2009’ da yaptığı çalışmada bu ilişki saptanamamıştır (38-39, 42).

Zhou ve arkadaşları tarafından yapılarak 2005 yılında yayınlanan çalışmada erkeklerde yaz döneminde başlangıç gösteren erken evre non-small cell akciğer kanserinin serumda yüksek D vitamini seviyesi olduğu takdirde yüksek survival oranı gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (40).

Giovannucci ve arkadaşları tarafından yapılarak 2005 yılında yayınlanan çalışmada serum D vitamini seviyesinin kanser insidansından çok kanser mortalitesi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (2).

Tüm bu çalışmalarda vitamin D düzeyi için farklı referans değerler kullanılmıştır. Bu değerler ekvatora olan uzaklık ve buna bağlı olarak güneşin geliş açısı (Zenith açısı), yaşanılan bölgenin coğrafi özellikleri, yöresel kıyafetler, ciltteki melanin pigmenti yoğunluğuna bağlı olarak farklılık göstermektedir. Ancak antikanserojen etki anlamında yeterli vitamin D düzeyi ne olduğu konusunda halen görüş birliği sağlanamamıştır. Birçok laboratuvar da referans değer 10-100 ng/ml olarak verilmiştir (10). Bazı çalışmalarda D vitamini

yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25 (OH)D3 düzeyi (eşik değeri) saptanarak değerlendirilmektedir.

Erişkinlerdeki çalışmalar 25 (OH)D düzeyinin 37.5 nmol/L (15 ng/ml) altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25 (OH) vitamin D yeterliliği için ‘eşik değeri’ olarak kabul edilmektedir (43). Bu eşik değeri, 25 (OH)D düzeyinin en düşük olduğu kış ve kış sonu aylar için daha çok geçerlidir. Bizim çalışmamızda RT öncesi alınan kan örneklerinde D vitamini düzeyi, mean 15,6 ng/ml, medyan $12 \pm 1,12$ ng/ml (3- 45 ng/ml) olarak bulunmuştur. Hastaların ancak %33’ ünde D vitamin düzeyi ≥ 15 ng/ml olarak saptanmıştır.

Literatürde vitamin D’ nin anti-kanserojen etkisini ve buna bağlı olarak farklı tümör gruplarının prognositik açıdan değerlendirilmesi amacıyla birçok araştırılma yapılmıştır. Ancak onkolojik tedavilere bağlı olarak vitamin D düzeylerindeki değişimi hakkında oldukça sınırlı veriler bulunmaktadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada RT öncesi ve sonrası yapılan vitamin D ölçümleri yapılmış anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda da RT öncesi 25-OH vitamin D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Hastaların 5 (%17)’ inde vitamin D düzeylerinde artış saptanmış olmakla birlikte bu hastaların tedavi sırasında dışardan D vitamini kullandıkları düşünülmektedir.

Bu değerleri açıklamak amacıyla hastaların radyoterapi tedavi volümüne yönelik alt grup analizi yapılmış ancak çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması, RT tedavi bölgelerinin heterojen dağılım göstermesi nedeniyle RT tedavi volümü ile D vitamini seviyesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. İlâveten hastaların primer tümör bölgelerine bağlı RT dozuna maruz kalan normal dokuların çeşitliliği göz önüne alınarak, hastaların tedavi bölgelerine göre alt grup analizi yapılmıştır. Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması, RT tedavi bölgelerinin heterojen dağılım göstermesi nedeniyle tedavi bölgesi ile D vitamini düzeylerindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Literatürde mevsimsel değişimlerin vitamin D düzeyi üzerine etkilerinin olduğuna dair çalışmalar yapılmış ve ölkelerin enlem ve boylamsal farklılıklarına göre bu vitamin D düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Ölkemizde nisan-eylöl ayları arasında güneş ışınlarının daha dik açıyla gelmesi nedeniyle bu dönemlerde vitamin D düzeylerinde artış saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise hastaların tedaviye girdiği aylara göre alt grup analizi yapıldığında Temmuz-Eylöl ve Ekim-Aralık döneminde RT sonrası vitamin D düzeylerindeki azalma oranları, yılın diğer dönemleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık bulunmuştur. Ancak gruplardaki hasta sayısının heterojen olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

D vitamini yakın zamana kadar vücutta kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenleyen aynı zamanda kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan bir prohormon olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllardaki çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin birçok farklı hücre gruplarında da bulunmasıyla D vitaminin kemik mineralizasyonu dışında daha bir çok sistem üzerinde biyolojik fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Özellikle son yıllarda D vitamini eksikliğiyle kanser ve daha birçok hastalığın hem gelişme riski hem de bu hastalıkların doğal seyrinin daha kötüleşebileceği üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmalarda, D vitamininin anti kanser etkileri ortaya çıkarılmış ve kolon, meme, prostat gibi kanserlerde prognositik önemi vurgulanmıştır. Diğer taraftan literatürde her ne kadar D vitamini düzeyinin önemi vurgulansa da tedaviye bağlı D vitamini düzeyleri açısından oldukça kısıtlı bilgi mevcuttur.

Sonuç olarak daha önce yapılan hayvan deneylerinde görüldüğü üzere RT sonrası, D vitamini seviyeleri açıklayamadığımız bir sebepten dolayı biyokimyasal olarak düşmektedir. Çalışmamızda insan gruplarında da bu durum teyit edilmiştir. Ancak vaka sayımızın az olması, tümör yeri değişkenliği, mevsimsel farklılıklar sonucumuzu etkilemiş olabilir. Bu durumda daha çok hasta sayısını içeren, daha homojen alt grupların olduğu, tedavi zamanlarının mevsimsel olarak daha homojen olduğu hasta gruplarına ihtiyaç varlığı açıktır. Ancak bizim

Çalışmamız insanlarda RT' nin D vitamini seviyesinde düşmeye sebep olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle anlamlıdır.

7. ÖZET

RADYOTERAPİNİN D VİTAMİNİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

D vitamininin, hernekadar vücutta kalsiyum-fosfor dengesi ve kemik mineralizasyonu açısından önemi bilinse de, son yıllardaki çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin birçok farklı hücre gruplarında da bulunmasıyla D vitaminin kemik mineralizasyonu dışında daha bir çok sistem üzerinde biyolojik fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerden biri de anti kanser etkidir.

Literatürde D vitamini düzeylerinin başta meme, kolon ve prostat olmak üzere bir çok kanser türünde hastalığın prognozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak günümüzde kanser tedavisinde oldukça önemli bir yeri olan Radyoterapinin, anti kanser etkisi gösterilmiş olan D vitamini düzeyleri üzerine etkisi hakkında oldukça kısıtlı bilgi mevcuttur.

Bu çalışmada kanser tanısıyla RT uygulanması planlanan 30 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası D vitamini ve Parathormon düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların tedavi alanları ve yıl içerisindeki tedavi dönemlerine yönelik alt grup analizleri yapılmıştır.

RT sonrası D vitamini düzeylerinde, RT öncesi düzeylerine göre azalma saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,02$). RT sonrası Parathormon düzeyleri, RT öncesi düzeyleriyle karşılaştırıldığında azalma

saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($p=0,58$). Temmuz-Eylül ve Ekim-Aralık dönemlerinde yılın diğer dönemleriyle karşılaştırıldığında D vitamini düzeylerinde azalma, istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

Sonuç olarak daha önce yapılan hayvan deneylerinde görüldüğü üzere RT sonrası, D vitamini seviyeleri açıklayamadığımız bir sebepten dolayı biyokimyasal olarak düşmektedir. Çalışmamızda insan gruplarında da bu durum teyit edilmiştir. İnsanlarda RT' nin D vitamini seviyesinde düşmeye sebep olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: D vitamini, radyoterapi, kanser

8. SUMMARY

INVESTIGATION OF RADIATION EFFECT ON VITAMIN D LEVELS

Vitamin D, plays an important role on calcium-phosphorus balance and bone mineralization are known. In addition, recent studies Vitamin D receptors, have been found in many different cell groups is shown. So that it has been shown vitamin D has many biological effects on many different systems. One of them is anticancer effect.

In observational studies, many types of cancers especially breast, colon and prostat, vitamin D levels were found to be associated with the prognosis of the disease. However there is very limited data about the effect of radiotherapy on vitamin D levels.

In this study, 30 patients were included, who decided to radiotherapy, due to current treatment protocols. Before and after radiotherapy treatment their vitamin D and parathormon levels were measured. Subgroup analyzes were performed about the patients treatment field and treatment periods in the year.

Vitamin D levels had decreased after radiotherapy. And this was found statistically significant ($p:0,02$). Levels of parathormone after radiotherapy were decreased compared with pre-radiotherapy levels. And this was not found statistically significant($p:0,58$). When compared with the other periods of the

year, decrease in vitamin D levels, have been found statistically different in July-September and October-December periods.

In conclusion, as shown in the previous animal experiments, after radiotherapy vitamin D levels were decreased for some reason that we couldn't explain. In this study we corroborated this in human groups. We believe that, this study was significant because this is the first report to show Vitamin D levels decrease due to radiotherapy in humans.

Key words: Vitamin D, Radiation, Cancer

9. KAYNAKLAR

1-Garland CF. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?
Int J Epidemiol. 1980 Sep;9(3):227-31.

2-E.Giovannucci. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. Current Opinion in Gastroenterology 2006, 22:24–29.

3- Aysel Arıcıoğlu et al. Effects of radiation on ADMA and SDMA levels in serum of vitamin D administered rats. Balkan Journal Of Clinical Laboratory 2012.

4-Beyzadeoğlu M. Ebruli C. Temel Radyasyon Onkolojisi. Radyasyon Fiziği: 1. baskı, Ankara: GATA,2008; 9-31.

5-Gopal N.G.S., Radiation Sterilization of Pharmaceuticals and Polymers, Radiant. Phys. Chem., 1978: 12, 35950.

6-Burnand B. Sloutskis D. And Gionali F. : Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population, Am J Nutr 1992: 56:537-540.

7-Karlson P.: Vitamin D In “Biyokimya”, 12 baskı, 253, Sermet Matbaası, Kırklareli 1988.

8-Kruse K.:Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In “Clinical Pediatric Endocrinology” Ed. Brook CGD,3th ed, 712-743. Backwell Science Ltd. Oxford, 1995.

- 9-Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S.Yordan N. Ve Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, Katkı Pediatri Dergisi; 1990: 11(4):345-386
- 10-Holick M. F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007: 357, 266-281.
- 11-Prosper D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004; 29:664-673.
- 12-Jones G. Prosper D.E. & Kaufmann, M Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. J. Lipid Res. 2014: 55, 13-31.
- 13-David Feldman, Aruna V. Krishnan, Srilatha Swami,Edward Giovannucci, Brian J. Feldman, et al.
- The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nature Reviews Cancer 2014: 14, 342–357.
- 14-Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Et al. Vitamin D—Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. Dermato-Endocrinology 2013; 5(3); 331-347
- 15-William B. Grant, Cedric F. Garland et al. Evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. Journal of Internal Medicine 2002; 252: 178–180
- 16-Dhaval Bodiwala,^{1,2} Christopher J. Luscombe,¹ Michael E. French,¹ Samson Liu,¹ Mark F. Saxby,¹ Peter W. Jones et al. Polymorphisms in the Vitamin D

Receptor Gene, Ultraviolet Radiation, and Susceptibility to Prostate Cancer. Environmental and Molecular Mutagenesis 43:121–127 (2004)

17-Esther M. John, Gary G. Schwartz, Jocelyn Koo, et al. and Risk of Advanced Prostate Cancer Sun Exposure, Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms. Cancer Res 2005;65:5470-5479.

18-Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. et al. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). Cancer Causes Control. 2004 Mar;15(2):149-58.

19-D. Michal Freedman, Anne C. Looker, Shih-Chen Chang , Barry I. Graubard et al. Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States. JNCI J Natl Cancer Inst (2007) 99(21): 1594-1602.

20-Holick MF. McCollum award lecture, vitamin D: new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60:619-30.

21-Johan Moan, Alina Carmen Porojnicu, Trude Eid Robsahm, Arne Dahlback, Asta Juzeniene , Steinar Tretli , William Grant et al. Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 78 (2005) 189–193

22-AC Porojnicu,TE Robsahm, AH Ree, J Moan et al. Season of diagnosis is a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma: a possible role of sun-induced vitamin D. British Journal of Cancer (2005) 93, 571 – 574

23-P.Kaskel, S.Sander, M.Kron, P.Kind, R.U.Peter, G.Kraehn et al. Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case±control study in 271 matched pairs. British Journal of Dermatology 2001; 145: 602±609.

24-Raymond L. Barnhill, M.D. Judith A. Fine, M.D. Marianne Betwick, Ph.D. George c. Roush, M.D. et al. Predicting Five-Year Outcome for Patients with Cutaneous Melanoma in a Population-Based Study. 1996, I Volume 78 Number 3

25-Marianne Berwick , Bruce K. Armstrong , Leah Ben-Porat , Judith Fine , Anne Kricke , Carey Eberle et al. Sun Exposure and Mortality From Melanoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:195 – 9

26-Institute of Medicine Report. Dietary reference intakes for Calcium and Vitamin D. (Istitute of medicine, 2011).

27-Zhang, J. J. Godyn' M. Uskokovic, L. Binderup, G. P. Studzinsk et al. Monocytic differentiation of HL60 cells induced by potent analogs of vitamin D₃ precedes the G₁/G₀ phase cell cycle block. Cell Proliferation Volume 27, Issue 11, pages 643–654, November 1994.

28- Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer. Recent Results Cancer Res. 2003;164:205-21.

- 29- Sergio A. Lamprecht, Martin Lipkin. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nature Reviews Cancer* **3**, 601-614 (August 2003).
- 30-Kun-Chun Chiang, and Tai C. Chen. The Anti-cancer Actions of Vitamin D. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 126-139.
- 31- Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W; VA Cooperative Study Group 380. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2959-67.
- 32- Melissa Y. Wei, Cedric F. Garland, Edward D. Gorham, et al. Vitamin D and Prevention of Colorectal Adenoma: A . Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2958-2969.
- 33- Sara Gandini, Mathieu Boniol, Jari Haukka, Graham Byrnes, Brian Cox, Mary Jane Sneyd et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int. J. Cancer*: 2011: 128, 1414–1424
- 34-Halcyon G. Skinner, Dominique S. Michaud, Edward Giovannucci, et al. Vitamin D Intake and the Risk for Pancreatic Cancer in Two Cohort Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1688-1695.

- 35- Lappe J.M., Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1586-91.
- 36- Kim Robien, Gretchen J. Cutler, DeAnn Lazovich. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* (2007) 18:775–782.
- 37- Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med.* 2007 May 28;167(10):1050-9.
- 38- Lina Chen, George Davey Smith, David M. Evans, et al. Genetic Variants in the Vitamin D Receptor Are Associated with Advanced Prostate Cancer at Diagnosis: Findings from the Prostate Testing for Cancer and Treatment Study and a Systematic Review.
- 39- Tina Gissel, Lars Rejnmark, Leif Mosekilde, Peter Vestergaard et al. Intake of vitamin D and risk of breast cancer—A meta-analysis. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 111 (2008) 195–199.
- 40- Wei Zhou, Rebecca Suk, Geoffrey Liu, Sohee Park, Donna S. Neuberg, John C. Wain et al. Vitamin D Is Associated with Improved Survival in Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2303-2309.

- 41-Holick MF. Vitamin D: a delightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66:182-94.
- 42- Andrea Z. LaCroix, Jane Kotchen, Garnet Anderson, Robert Brzyski, Jane A. Cauley et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Calcium – Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2009. Vol. 64A, No. 5, 559–567
- 43-Fescanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Holli BW, et al. Plasma vitamin D metabolites an the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1502-8.
- 44-Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimu M, Nessa A, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leucocyte telemere lenght in women *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1420-5.
- 45-Şükrü Hatun, Abdullah Bereket, Ali Süha Çalikoğlu, Behzat Özkan. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:224-241.

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Ömer Yazıcı

Doğum Tarihi : 13/08/1985

Doğum Yeri : KIRIKKALE

EĞİTİM DURUMU

2010- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A. D.
Uzmanlık eğitimi

2003-2009 : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

1996-2003 : Kırıkkale Anadolu Lisesi

YABANCI DİL: İNGİLİZCE