

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**GRAVES HASTALIĞI AKTİVASYONUyla GELEN  
HASTALARDA 25(OH) D DÜZEYLERİ VE  
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER**

**Dr. Mustafa ERSOY**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2016**



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GRAVES HASTALIĞI AKTİVASYONUyla GELEN  
HASTALARDA 25(OH) D DÜZEYLERİ VE  
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

Dr. Mustafa ERSOY

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Aysen AKALIN

ESKİŞEHİR

2016

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa ERSOY'a ait "Graves hastalığı aktivasyonu ile gelen hastalarda 25(OH) D düzeyleri ve inflamatuvar belirteçler" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. / ....

Jüri Başkanı Prof. Dr. Aysen AKALIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Garip ŞAHİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Kevser ONBAŞI

D.P.Ü Kütahya Evliya Çelebi Eğt. ve Arş. Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../..... Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Aysen Akalın'a, Doç. Dr. Garip Şahin'e, tezimin yürütülmesinde yakın desteklerinden dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, eğitime katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma, istatistiksel çalışmalarımda yardımcı olan Arş. Gör. Hülya Yılmaz'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ersoy, M. Graves hastalığı aktivasyonu ile gelen hastalarda 25(OH) D düzeyleri ve inflamatuvar belirteçler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.** Vitamin D reseptörlerinin(VDR) birçok dokuda keşfi ile D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında da birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. D vitamininin immün sistem üzerindeki etkilerinden yola çıkarak Graves hastalığı patogenezi içinde D vitamininin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliğinin Graves hastalığı aktivasyonu ve otoimmün tiroid hastalığı oluşumundaki rolü ve inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi gösterilmek istendi. Çalışmamıza 40 aktif Graves hastası, 20 ötroid otoimmün tiroid hastası, 20 sağlıklı kişi olmak üzere 80 kişi alındı. D vitamini düzeyi Graves ve otoimmün tiroid hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. D vitamini düzeltilmiş kalsiyum, serum fosforu, idrar kalsiyum atılımı ile pozitif korelasyon gösterirken alkalen fosfataz, parathormon, TRAb ve anti TPO ile negatif korelasyon gösterdi. Oftalmopati olan hastalarda D vitamini düzeyi oftalmopati olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin inflamasyon ve obezite ile de ilişkili olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid oftalmopatisi patogenezi içinde D vitamini eksikliğinin de rol oynayabileceği düşünüldü. D vitamini eksikliğinin aktif Graves hastalarında inflamasyona yatkınlık oluşturduğu da düşünüldü.

Anahtar Kelimeler:Vitamin D, Graves hastalığı,inflamatuvar belirteçler,obezite, oftalmopati

## ABSTRACT

**Ersoy, M. 25 (OH) D levels and inflammatory markers in patients with Graves disease activation. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir,2016.** By the definition of vitamin D receptors(VDR) in many tissues, many functions of vitamin D other than calcium homeostasis and bone metabolism were shown. A role for vitamin D is suggested in the pathogenesis of Graves disease because of the effects of vitamin D on the immune system. In our study the role of vitamin D deficiency in the activation of Graves disease and development of autoimmune thyroid disease and the relationship between inflammatory markers were asked to shown. Our study included 40 patients with active Graves disease, 20 patients with euthyroid autoimmune thyroid disease, 20 healthy individuals and total 80 people. Vitamin D levels were found significantly lower in Graves and autoimmune thyroid disease patients from the control group. Vitamin D showed a positive correlation with corrected calcium, serum phosphorus, urinary calcium excretion and was negatively correlated with alkaline phosphatase, parathyroid hormone, TRAb and anti TPO. Vitamin D levels of patients with ophthalmopathy were significantly lower than the patients without ophthalmopathy. In our study, we observed that vitamin D deficiency is also associated with obesity and inflammation. As a result, we thought that vitamin D deficiency can play a role in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease and thyroid ophthalmopathy. We also thought that vitamin D deficiency predispose to inflammation in patients with active Graves.

Key Words: Vitamin D, Graves disease, inflammatory markers , obesity,  
ophthalmopathy

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Graves Hastalığı Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 Etyopatogenez	3
2.1.3. Klinik ve Laboratuar Bulgular	5
2.1.4.Tedavi	7
2.2.1 D vitamininin Tanım ve Önemi	10
2.2.2 D vitamini Sentez ve Metabolizması	11
2.2.3 D vitamini Fizyolojisi	15
2.2.4 D vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler	16
2.2.5 D vitamini İhtiyacı	18
2.2.6.D vitamininin Fonksiyonları	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30



	Sayfa
3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri	30
3.2. Hasta Seçimi	30
3.3. Hasta Grubu Materyalleri	31
3.3.1. Antropometrik Ölçümler	31
3.3.2. Biyokimyasal Ölçümler	31
3.4. Oftalmopati Değerlendirmesi	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	77

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Ca	Kalsiyum
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat
cm	Santimetre
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4
CYP1	Sitokrom P 450 aile 1
D <sub>2</sub>	Ergokalsiferol
D <sub>3</sub>	Kolekalsiferol
DBP	D vitamini Bağlayıcı Protein
ELİSA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	Food and drug administration
GH	Graves hastalığı
GZA	Güneş Zirve Açısı
HLA	Human leukocyte antigens
HsCRP	High sensitif C-reaktif protein
I-131	İyot 131
IFN	İnterfefon
Ig-E	İmmunoglobulin E
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5

IL-17	İnterlökin-17
INF- $\gamma$	İnterferon-gama
IU	İnternasyanel ünite
i.v.	İntravenöz
İBH	İnflamatuar barsak hastalığı
kDa	Kilo dalton
kg	Kilogram
mg	Miligram
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
ng/ml	Nanogram/mililitre
nmol/L	Nanomol/litre
P	Fosfor
pg/ml	Pikogram/mililitre
pmol/L	Pikomol/litre
PTH	Parathormon
PTU	Propiltiourasil
RAI	Radyoaktif iyot
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TG	Tiroglobulin
Th-1	T helper 1
Th-2	T helper 2
Th-17	T helper 17
TG	Tiroglobulin

TNF- $\alpha$	Tümör nekroze edici faktör-alfa
TPO	Tiroid peroksidaz
TRAb	Tiroid stimülan hormon reseptör antikoru
TREG	Regulatuar T hücreleri
TSH	Tiroid stimülan hormon
TSHR	Tiroid stimülan hormon reseptörü
TURDEP	Türkiye Diyabet Prevelans Çalışmaları
UCP-1	Uncoupling protein-1
UCP-2	Uncoupling protein-2
UV	Ultraviyole
UVA	Ultraviyole A
UVB	Ultraviyole B
VDR	Vitamin D reseptörü
VDYE	Vitamin D yanıt elementleri
VKi	Vücut kitle indeksi
$\mu\text{g}$	Mikrogram
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroksikolekalsiferol
1,25(OH)D <sub>3</sub>	Kalsitriol
25(OH)D <sub>2</sub>	25-hidroksi ergokalsiferol
25(OH)D <sub>3</sub>	25-hidroksi kolekalsiferol
7DHC	7-dehidrokolesterol

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. D <sub>2</sub> ve D <sub>3</sub> vitamininin yapısı ve UV etkisi ile sentezi	12
2.2. 1,25(OH) <sub>2</sub> D vitamini sentezi ve Ca P metabolizmasına etkisi	14
2.3. 1,25(OH) <sub>2</sub> D vitamininin immun yanıtındaki rolü	27
2.4. D vitamininin Graves hastalığı patogenezindeki rolü	28
4.1. D vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	36

**TABLolar**

	Sayfa
2.1. Graves oftalmopatisinde NO SPECS sınıflaması	7
2.2. Serum 25(OH)D Vitamini Değerlerinin Yorumu	20
2.3. 1,25(OH)D vitamininin hedef hücreleri	22
4.1. Grupların hasta sayısı dağılımı	34
4.2. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı	35
4.3. Çalışmaya alınan tüm hastalarda çalışılan parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları	36
4.4. Çalışılan tüm parametrelerin ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması	37
4.5. Gruplara göre D vitamini eksikliği sayısı ve yüzdesi	38
4.6. Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri	39
4.7. D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında olanlarla 20 ng/ml üstünde olanların çalışılan parametrelerinin karşılaştırılması	40
4.8. Oftalmopati ile D vitamininin inflamatuvar belirteçler, tiroid hormonları ve tiroid otoantikörleri ilişkisi	41
4.9. VKİ göre grupların sayısal karşılaştırılması	42
4.10. VKİ 30 ve altında olanlar ile 30 üstünde olanlar arasında D vitamini ve inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması	44
4.11. Aktif Graves grubunda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi	44
4.12. Otoimmün tiroid hastalığı grubunda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi	51
4.13. Kontrol grubunda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi	54

4.14. Tüm gruptaki hastalarda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi	56
--	----

## 1.GİRİŞ

Otoimmün tiroid hastalıkları Graves hastalığı(GH), Hashimoto tiroiditi, ve postpartum tiroiditi kapsamaktadır. Bununla birlikte hem Graves hastalığı hem de Hashimoto tiroiditinin özelliklerini gösteren overlap patolojiler de mevcuttur. Graves hastalığı patogenezindeki ana mekanizma tiroisitler üzerindeki TSH reseptörüne (TSHR) karşı oluşan TSH reseptör antikorlarının (TRAb) TSH gibi etki göstermesidir(1,2,3). Graves hastalığı gelişiminde tiroidi infiltre eden ve tiroistteki antijenlere karşı sensitize olmuş lenfositlerin sitokin ve antikor üretimi önemli rol oynar. Tiroid bezinin otoimmün olarak uyarılması sonucu diffuz guatr ve tirotoksikoz meydana gelir. Ayrıca retroorbital ve dermal infiltrasyonlar da hastalığın diğer bulguları olan oftalmopati ve dermopatiye neden olmaktadır(4,5).

Graves hastalığı toplumda en sık hipertiroidi nedenidir(6). Graves oftalmopatisi de hastaların yarısına yakınında görülmektedir(7). Graves hastalığı tedavisinde antitiroid tedavi, radyoaktif iyot(RAI) tedavisi ve cerrahi tedavi yöntemlerinden biri veya birkaçı uygulanmaktadır. Bununla birlikte bu tedaviler hastalığın patogenezine yönelik olmayıp sadece semptomatik iyileşme sağlamakta çoğunlukla uzun süreli tedavilere rağmen kalıcı remisyon mümkün olmamaktadır(8).

D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte vücudun kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır. Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor ve parathormon metabolizması yanında, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli etkileri olduğu; Vitamin D eksikliğinin raşitizm, osteomalazinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir(9). D vitamini reseptörlerinin (VDR) birçok dokuda keşfi D vitamininin kalsiyum fosfor metabolizması dışındaki çalışmalarının da yapılmasına öncülük etmiştir. D vitamini



reseptörlerinin (VDR) aktif T ve B lenfositleri, aktif makrofajlar ve dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere hemen bütün immun sistem hücrelerinde tanımlanmış olması D vitamininin immun regülasyonundaki rolüne dikkatleri çekmiştir(10).

D vitamininin immun fonksiyonlar ve otoimmun hastalıklar ile ilişkisi görüldükten sonra otoimmun tiroid hastalıkları ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür(11). Hayvan modellerinde otoimmun tiroid hastalığı tedavisinde siklosporin ile beraber D vitamini desteği de verildiğinde hastalık remisyonunun hızlandığı görülmüştür. Yine farelerde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olanlarda tirotoksikoza eğilim olduğu gözlenmiştir(12). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da Graves hastalarında D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur(13). Yapılan çalışmalarda D vitamininin tiroid oftalmopatisi, obezite, inflamasyon ve tiroid fonksiyon testleriyle de ilişkili olabileceği belirtilmiştir(13).

Biz bu çalışmamızda Graves hastalığı aktivasyonunda ve otoimmun tiroid hastalığı patogenezinde D vitamininin olası rolünü değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca Graves aktivasyonu veya otoimmun tiroid hastalığında inflamatuvar belirteçlerde anlamlı değişiklik olup olmadığını ve inflamatuvar belirteçlerin vitamin D değerleri ile olası ilişkisini araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.1. Graves Hastalığı Tanım ve Epidemiyoloji

Graves hastalığı; diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (14). GH ile ilgili ilk vaka kayıtlara 1825 yılında Caleb Parry'e ve 1835 yılında Robert Graves'e aittir. Sonrasında 1840 yılında Karl von Basedow bu üçlü bulgunun tanımını yapmıştır (15).

Graves hastalığı hipertiroidizm olgularının % 60-80'ini oluşturur. Ancak bu oran bölgesel faktörlere ve özellikle iyot alımına göre değişebilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (16). Kadınlar arasında insidansı % 0.1 ve prevalansı % 2.7'dir. Her yaşta hastalık gelişebilmesine karşın 20-40 yaşları arasında en siktir (14).

### 2.1.2 Etyopatogenez

Graves hastalığı patogenezindeki ana mekanizma tiroisitler üzerindeki TSH reseptörüne (TSHR) karşı oluşan TSH reseptör antikorlarının (TRAb) TSH gibi etki göstermesidir (17). TSHR, sinyal iletiminde c-AMP ve fosfoinositol yolunu kullanan, G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir. TRAb'lar lenf nodu ve kemik iliğinde veya tiroid içerisinde lenfosit, dendritik hücre ve makrofajlar tarafından oluşturulup TSHR'ları aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda c-AMP yapımı artarak hücrede hiperplazi ve hipertrofi, hormon yapımının artması, vasküleritede artma gerçekleşir. Özellikle tiroidi infiltre eden ve tiroistteki antijenlere karşı sensitize olmuş T-helper 1 ve T-helper 2 hücre tiplerinin sitokin ve antikor üretiminde rolü önemlidir (14,16,17).

Bazı antikorlar ise TSHR 'ye bağlanarak uyarıcı etki yapmaksızın TSH'nin etkisini engeller (TSH'yi bloke edici antikor). Bu bloke ve stimüle edici antikorların ikisi de aynı hastada olabilir ve tiroid stimülasyonunun derecesi bunların oranına bağlıdır. Bazı hastalarda

antitiroid ilaç, radyoaktif iyot ( RAI ) veya cerrahi tedavi sonrası bu bloke edici antikorların oranında artış olabilir. Ayrıca bu bloke edici antikorlar geç dönemde tiroid yetmezliğinin gelişmesinde katkıda bulunabilir (14,18,19).

Graves hastalığına neden olan birçok predispozan faktör tanımlanmıştır . GH birçok gen lokusunu birlikte tutan kompleks genetik bir hastalıktır (20). Monozigot ikizlerde GH'nin görülme oranı % 30-40 iken dizigot ikizlerde bu oran % 3-9 arasındadır (21). Ayrıca GH olanların ailesinde veya kendisinde Addison, insülin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroiditi, miyastenia gravis, alopesi areata, çölyak, primer gonadal yetmezlik, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (22). Farklı etnik gruplara göre farklı HLA tipleri GH'nin oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Beyaz ırkta HLA-DR3 ve HLA-DQ1501 haplotipleri GH oluşumunda etkili bulunmuştur, ancak bu genler de %5'den az genetik eğilim yaratmaktadır (14,16,21).

Özellikle T hücresi üzerinde immünomodülatör etkisi bulunan CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4) gen polimorfizmi GH'da bazı ırklarda gösterilmiştir. Ayrıca 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 gibi kromozomal lokasyonlar GH'ye eğilimi olan kişilerde sorumlu olarak gösterilmiştir (21,23).

Graves hastalığının kadınlarda ve özellikle üreme çağıında daha sık olması östrojenin immün sistem üzerine etkisi veya X kromozomu ile ilişkili bir gen vasıtasıyla olabilir. Ancak bunun sebebi tam açıklanamamıştır (20). Yine gebelikte artmış olan östrojenin etkisine bağlı olarak immünoşüpresyon mevcuttur ve doğumdan sonra plasental immünoşüpresyonun kalkması sonucu özellikle postpartum dönemin ilk aylarında GH'nin görülme olasılığı artmıştır (24).

Sigara içmek, az oranda GH ile ilişkili olmakla beraber yüksek oranda oftalmopati ile ilişkilidir (23,24). Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişiler başta olmak üzere iyot veya iyot içeren ilaçlar GH'yi ortaya çıkarabilmektedir (14,16,20).

Emosyonel stresin GH'nin başlamasında etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca başta Yersinia enterocolitica olmak üzere bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonların GH ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu faktörlere ek olarak IFN tedavisi, yüksek Ig-E düzeyi, eksternal ışınlama gibi nedenlerin de GH'ye neden olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (14,16,20,23,24).

Oftalmopati patogeneğinde, TSHR veya ona benzer tiroid ile ortak bir antijen varlığına bağlı olarak ekstraoküler kasların, bağ ve yağ dokunun lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu vardır. Buradaki immün hücrelerin salgıladıkları sitokinler sonucunda fibroblastlarca hidrofilik glikozaminoglikanlar salgınır ve ödem meydana gelir. Dermopati de buna benzer bir mekanizma ile oluşmaktadır (14,16,25,26).

### **2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular**

Graves hastalığında tirotoksikoz bulgularına ek olarak guatr, oftalmopati ve dermopati ile ilgili semptom ve bulgular da eklenmiştir. Çoğu zaman tiroid nodülsüz, yumuşak kıvamlıdır ve normalin 2-3 katı olacak şekilde simetrik ve diffüz olarak büyümüştür (14,19).

Klinik olarak belirgin oftalmopati % 30-50 kadar hastada görülebilir, ancak görüntüleme yöntemleri ile hastaların tamamına yakınında göz tutulumu saptanabilir. Oftalmopati sıklıkla bilateraldir, fakat tutulum şiddeti asimetrik olabilir (14,16,17). Oftalmopatinin şiddetine bağlı olarak gözde kapak retraksiyonu, periorbital ödem, ekzoftalmus, göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi, kemozis, korneal enfeksiyon ve ülserasyon, optik nöropati, papilla ödemi oluşabilir (14,19).

İnfiltratif dermopati ise GH'nin geç ve nadir (% 2-3) bir bulgusudur. Genellikle tibia ön yüzünde ve ayak sırtında hiperpigmente ve gode bırakmayan ödem şeklindedir. Dermopatiye sıklıkla oftalmopati, yüksek TRAb değerleri eşlik eder (17,27,28).

Yine nadir olarak el ve ayaklarda yumuşak doku şişmesi ve parmaklarda çomaklaşma ile karakterize tiroid akropakisi görülebilir (14,20).

İnfiltratif oftalmopati, guatr ve hipertiroidizmin birlikte olması GH tanısı koymak için yeterlidir. Biyokimyasal olarak TSH baskılanmış , serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) artmıştır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde sT4 normal, TSH düşük iken sT3 artmış (T3 Tirotoksikozu) olabilir (29,30). GH'li hastaların çoğunda TPO'ya karşı (anti-TPO) ve Tg'e karşı (anti-Tg) oluşan antikorlar yüksek saptanabilir. Ancak diğer otoimmün tiroid hastalığı olanlar ve normal kişilerde de pozitif olabilmektedir.

Tiroid sintigrafisi ise tiroid boyutunu saptamak ve nodül varsa karakterini belirlemek için kullanılabilir (17). GH'de RAI uptake'i artmıştır ve özellikle tiroiditlerden ayırımında önemlidir (14).

TRAb tayini GH'ye özgü bir testtir ve ölçümünde başlıca 2 yöntem kullanılır. Birincisi, hastadaki anormal immünoglobulinin, TSH'nin TSHR'ye bağlanmasını inhibe etme derecesini ölçen yöntemdir ve GH'lilerin % 80'inde pozitifdir. Diğeri ise insan rekombinan TSHR'nin kullanıldığı, sensitivitesi daha yüksek olan yöntemdir ve bununla % 99'a varan oranlarda pozitiflik saptanabilir (16,19,28). TRAb tayini özellikle klinik ve laboratuvar bulgusu bariz olmayanlarda, ötiroidik oftalmopatilerde, gebe GH'lilerde neonatal GH olasılığını saptamada ve özellikle son zamanlarda antitiroid ilaç tedavisi öncesi veya sonrasında remisyon olasılığını tahmin etmede kullanılmaktadır (28,31).

Graves hastalığında ekzoftalminin derecesi Hertel veya Luedde ekzoftalmometreleri ile ölçülebilmektedir. Yine oftalmopatinin klinik olarak şiddetini belirlemede Amerikan Tiroid Birliği'nin NOSPECS sınıflandırması yardımcı olmaktadır (tablo 2.1.) (14,32). Eğer tek taraflı ekzoftalmi mevcutsa buna sebep olabilecek diğer nedenlerden (orbita tümörleri, arteriovenöz malformasyon, kavernoöz sinüs trombozu) ayırımı için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (14,32).

Tablo 2.1. Graves oftalmopatisinde NO SPECS sınıflaması

SINIF	TANIM	SIKLIK
0	Belirti ve bulgu yok	
1	Üst göz kapağında çekilme, sabit bakış vardır	
2	Yumuşak doku tutulumu	%90
3	Proptozis olmuştur	%30
4	Extraoküler kas tutulumu	%60
5	Korneal tutulum	%9
6	Görme kaybı	%34

#### 2.1.4.Tedavi

Graves hastalığı tedavisinde tiyonamid grubu antitiroid ilaçlar, RAI ve tiroidektomi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak bunlar tirotoksikoz ve oftalmopati bulgularını baskılayan palyatif tedaviler olup, hastalığın immünopatogeneze yönelik bir tedavi şu an için mevcut değildir (14). Tedavi seçimi bölgesel farklılık göstermektedir. ABD’de erişkin GH’lilerde RAI ilk olarak tercih edilirken, Avrupa ve Japonya’da ise antitiroid ilaçlar ilk sırada tercih edilmektedir (33).

Graves hastalığı tedavisinde en çok kullanılan antitiroid ilaçlar tiyonamid grubundan olan propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazoldür. Son yıllarda PTU kullanımına bağlı ciddi yan etkilerin gözlenmesi nedeniyle öncelikli olarak metimazolün kullanılması tercih edilmektedir (22). Bu ilaçlar etkilerini TPO üzerinden iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve iyodotirozinlerin birleşmesini engelleyerek gösterirler. Fakat tiroiddeki depolanmış hormonların salınması ve bezin iyot alımı üzerine etkileri yoktur (27). Ayrıca yüksek dozlarda PTU (>600 mg/gün), tip1 deiyodinazı inhibe ederek periferde T4’ün T3’e dönüşmesini engeller. Bu etkisi özellikle sT3’ü daha hızlı düşürmesi açısından ciddi

hipertiroidizm ve tirotoksik krizde önemlidir (14,28,34). PTU ve metimazol intestinal sistemden hızla emilirler, serum yarı ömürleri PTU'da 75 dakika, metimazolde ise 4-6 saattir (33). Ancak bu ilaçların tiroide birikmeleri ve de yavaş metabolize dilmeleri nedeni ile PTU'nun etki süresi yaklaşık 12-24 saat iken bu süre metimazolde 40 saat civarındadır (27). Ayrıca metimazol eşit dozlarda PTU'ya göre 10 kat daha güçlüdür (34).

Tiyonamidlerin diğer önemli özelliği ise immünosüpresif etkileridir. Tiroide toplandıkları için bu etkisi daha çok burada gözükür. Tiroid hücrelerinde sitokin ve prostaglandin salınımını, antijen sunumunu ve intratiroidal lenfosit infiltrasyonunu azaltabilmektedirler. Ayrıca ilaç tedavisi boyunca tiroid otoantikörlerinin seviyesi düşebilmektedir (14,33).

Başlangıç dozu olarak genellikle PTU için günde 3 kez 100 mg tercih edilirken, metimazol için ise 15-30 mg/gün dozunda günde 3 kez verilmesi tercih edilmektedir (35). Dirençli olgularda PTU 600 mg/gün, metimazol ise 60 mg/gün dozunda, hatta tiroid fırtınasında PTU 1200 mg/gün ve metimazol 100 mg/gün dozunda verilebilmektedir (14,34,36).

İlk tedaviye başladıktan sonra 4-6 haftada bir hormon takibi yapılmalıdır, 3-6 ay sonra 2-3 ayda bir ve sonrasında da 4-6 ayda bir hormonlar takip edilmelidir (35). Genellikle metimazol ile 4-6 haftada ve PTU ile 12 haftada sT3 ve sT4 normale dönmeye başlar, sonrasında bunu TSH takip eder (34). Tercih edilen tedavi süresi hastaya göre değişmekle beraber genellikle 18-24 ay arasındadır (16,35).

Tiyonamidlerin % 1-5 oranında görülen ateş , döküntü, ürtiker, hafif transaminaz artışı ve artralji gibi minör yan etkileri yanında % 0.5 hastada görülen agranülositoz en önemli yan etkisidir (37). Ayrıca özellikle PTU ile vaskülit ve hepatotoksisite görülürken, metimazol ile kolestatik tipte sarılık olabilmektedir (35). PTU'nun metimazole göre plasentaya ve anne sütüne daha az geçmesi ve metimazol ile nadir de olsa aplazia kutis, koanal atrezi ve özofagial atrezi vakaları bulunması sebebiyle, gebe ve emzirenlerde yaygın olarak PTU ilk sırada tercih edilmektedir (16,34).

Graves hastalığı tedavisinde beta blokerler çarpıntı, anksiyete, titreme ve sıcak intoleransı gibi aşırı sempatik aktiviteye bağlı yakınmaları azaltmak için kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılan propranololün ayrıca periferde T4'den T3 oluşumunu engelleyici etkisi vardır. Genellikle tanısal işlem sürecinde veya tiyonamidlerin etkisi başlayana kadar geçen sürede verilirler (27,28).

Hormon seviyelerini hızla düşürdüğü için iyotlu ilaçlar (potasyum iyodür, lugol, sodyum ipodat) ve bunların yanında kortikosteroidler ciddi tirotoksikozlarda kısa süreli olarak kullanılabilir (14,36).

Graves hastalığı tedavisindeki diğer yöntem olan RAI tedavisinde genellikle I-131 izotopu kapsül veya su içinde verilir. Alınan RAI hızla intestinal sistemden emilerek tiroide toplanır ve burada yaydığı beta ışınları ile folikül hücrelerinde inflamasyon, nekroz ve fibrozise neden olur (34). Cerrahinin komplikasyonları olmadan tiroid ablasyonu sağlar, ancak 5 yıllık % 30, 10 yıllık % 40 kadar hipotiroidi komplikasyonu gelişmektedir (14). Genellikle tiyonamidler veya cerrahiden sonra nüks gelişen hastalarda tercih edilmektedir. RAI alındıktan 5-10 gün sonra radyasyon tiroditine bağlı olarak depolanmış olan hormonların salınımı ile oluşan, tiroide ağrı ile karakterize geçici hipertiroidizm tablosu gelişebilir. Bu sebeple yaşlılarda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda RAI öncesinde tiyonamidler verilebilmektedir (22). Ancak tiyonamidler RAI'nın etkisini azaltabileceği için RAI'den en az 3 gün önce kesilmelidir (34). RAI özellikle başta sigara içenlerde olmak üzere oftalmopatiyi kötüleştirebilir. Bu etkisi genellikle geçicidir ancak bazen dramatik olabilir. RAI ile beraber başlanacak ve 3 ayda kademeli olarak kesilecek olan oral prednizon (0.4-0.5 mg/kg) tedavisi ile bu etkisi azaltılabilmektedir (16,38). Gebe ve emzirenlerde RAI kontrendikedir. RAI alacaklarda gebelik sorgulanmalıdır ve RAI tedavisi almış hastaların 1 yıl süreyle gebe kalmaması önerilmektedir (39).

GH'li hastanın basıya yol açan büyük guatrı olması, tiyonamidleri ve RAI'yi tolere edememesi veya istememesi, guatrla birlikte özellikle



malign potansiyel taşıyan nodülü olması, genç hasta olması ve RAI 'den sonra oftalmopatinin kötüleşme riski bulunması durumunda cerrahi tedavi tercih edilebilmektedir (22,40). Gebelikte tiyonamidlerin başarısız olması veya ciddi yan etkileri gelişmesi durumunda özellikle ikinci trimesterde cerrahi uygulanabilir (39). Cerrahi tedavi seçiminde geleneksel yöntem olan subtotal tiroidektomi yanında nüks olasılığını azaltmak açısından total veya totale yakın tiroidektomi de tercih edilmektedir (16,34). Cerrahi ile % 90'ın üzerinde hastada hızla düzelme sağlanmaktadır, yaklaşık % 1-2 hastada laringeal sinir felci veya hipoparatiroidizm komplikasyonları gelişebilmektedir (37).

Oftalmopati seyrine hipertiroidizm ve hipotiroidizmin olumsuz etkisi olduğu için en kısa zamanda ötiroidi sağlanmalıdır. Cerrahi tedavi ve tiyonamidlerin oftalmopati üzerine etkisi yok iken RAI 'nin olumsuz etkisi olabileceği bilinmektedir (14). Hafif derecedeki oftalmopati tedavisinde renkli gözlükler kullanmak, sigarayı bırakmak, yatağın başını yükseltmek ve suni gözyaşları kullanılması gibi yöntemler genellikle yeterli olmaktadır (18). Orta ve şiddetli oftalmopatilerde glukokortikoidler (iv, oral veya lokal) ve orbital ışınlama tercih edilebilmektedir. Yine bunların yanında somatostatin analogları, intravenöz immünoglobulinler, siklosporin ve plazmaferez denenmekte olan tedavilerdir (14,34,38). Eğer hastada şiddetli kornea ülserasyonu ve enfeksiyonuna bağlı retina ve optik sinir harabiyeti oluşmuşsa, kompresyona bağlı optik nöropati gelişmişse, şiddetli propitozis veya ciddi oranda şaşılık varsa, diğer tedavilerle yanıt alınmamışsa ya da kozmetik sorunlar mevcutsa cerrahi tedavi yöntemleri (orbital dekompresyon, göz kapağı cerrahisi, ekstraoküler kas cerrahisi) uygulanabilmektedir (14,16,38).

Dermopati tedavisinde ise genellikle topikal steroidler yeterli olmaktadır (14,26).

### **2.2.1 D Vitamininin Tanım ve Önemi**

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasıdır. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu

olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir(41). D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönüşmektedir. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (41).

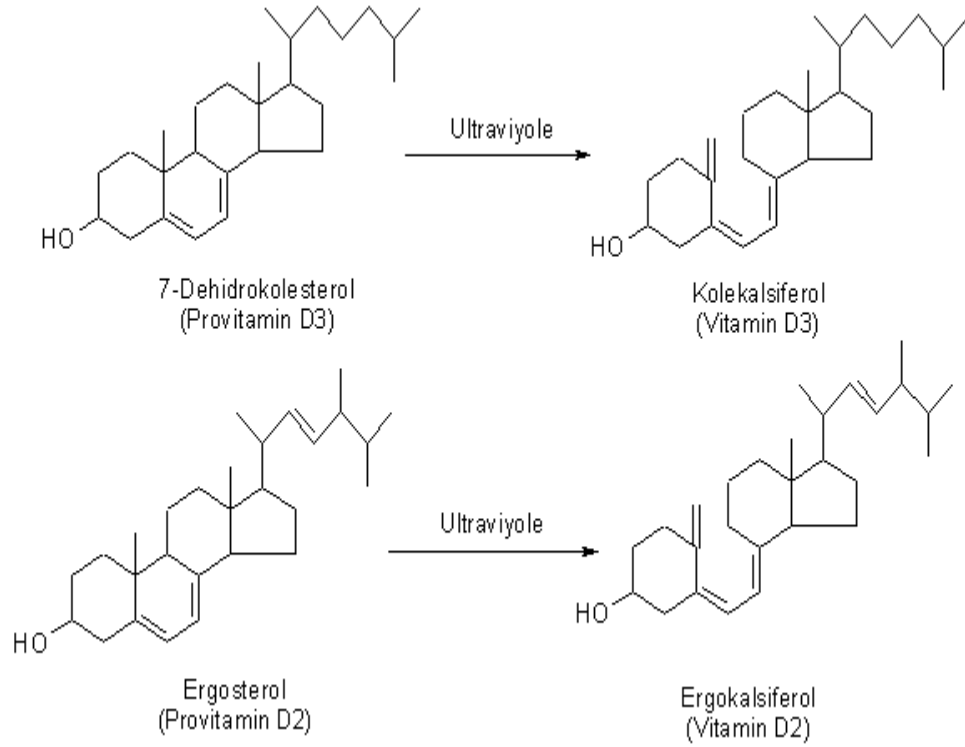
Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (42). 1923 'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (43). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (44). 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitaminD<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub>'e dönüştüğünü saptamışlardır (45).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (41). D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite eder. Ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açar (46). D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (46).

### **2.2.2 D Vitamini Sentez ve Metabolizması**

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D<sub>2</sub> vitamini; 25(OH)D<sub>2</sub>] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-

dehidrokolesterolden (7DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D<sub>3</sub> vitamini; 25(OH)D<sub>3</sub>]. İnsan vücudunda sadece D<sub>3</sub> vitamini sentezlenir. Bitkisel kökenli D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir(Şekil2.1.)(48). Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir ( 47,48).



Şekil 2.1. D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitamininin yapısı ve UV etkisi ile sentezi

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (41,49). Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif pro D<sub>3</sub> vitamini (7-DHC) pre D<sub>3</sub> vitaminine dönüşür. Biyolojik olarak

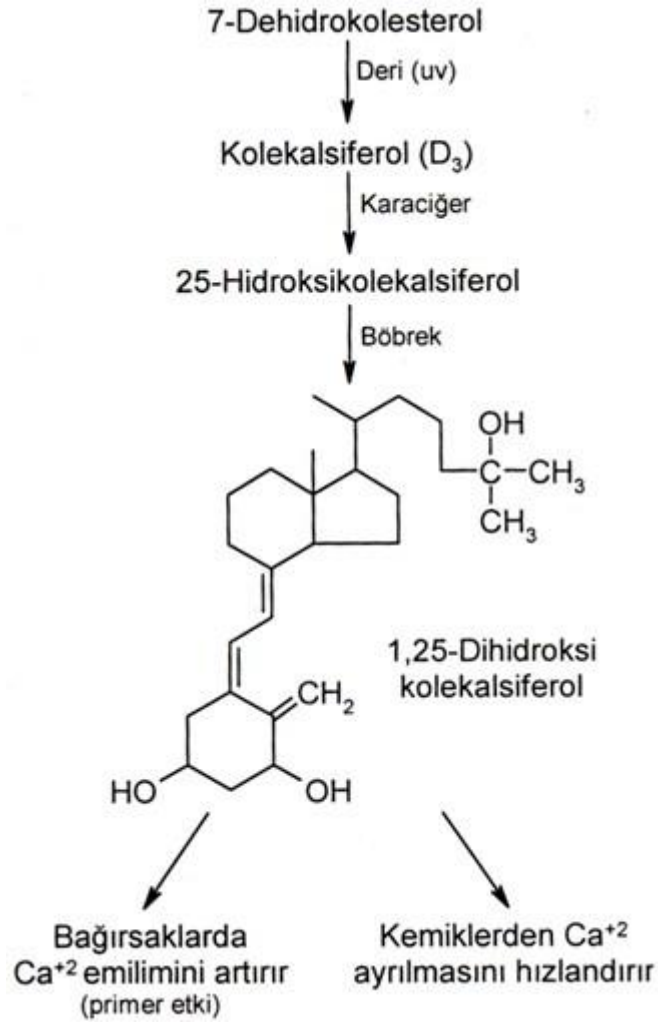
inert bir madde olan pre D<sub>3</sub> vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D<sub>3</sub> vitamini bir α-1 globülin olan DBP' ye ( D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır (41,49). Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D<sub>3</sub> alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7DHC'e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamini intoksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir (41,46).

Hayvansal besinlerden alınan D<sub>3</sub> vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D<sub>2</sub> vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (50).

Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hydroxylase enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D<sub>2</sub>] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D<sub>3</sub>] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir (49,50).

25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 20-80 ng/ml (50-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (41,49). Kalsidiol, DBP(D vitamini Bağlayıcı Protein)'ne bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1 –α hydroxylase [1α-OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)<sub>2</sub>D] dönüşür(Şekil 2.2). Kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (46). Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamini hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek

proksimal tubülüslerinde olur. Plasenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini yapım yeridir (41,51).



Şekil 2.2. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini sentezi ve Ca P metabolizmasına etkisi

1 $\alpha$  hidroksilaz enziminin en önemli regülatörü paratiroid hormonudur. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni, 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları "vitamin D bağımlı raşitizm tip 1"den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini günde 1 $\mu$ g kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3- 6 saattir (41,49).

### 2.2.3 D Vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (41).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini, DBP(D vitamini bağlayıcı Protein)'ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, sirkülasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP' nin %5'i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır.  $25(\text{OH})\text{D}$  veya  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini total miktarının yalnız %1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (51).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kDa'lık bir proteindir. VDR'leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üreten yerlerdir (41,52).

D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır: Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır (41,49).

### 2.2.4 D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7DHC'un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir (41, 50).

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamini yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (47,53,54).

Güneş Zirve Açısı (GZA, Solar Zenith Angle-SZA): Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısıdır ki dünyanın güneş ve kendi etrafında dönmesine bağlı olarak güneş ışınları ile yer yüzünün pozisyon değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Güneş gökte en yüksek noktada olduğunda GZA en düşük açı olup, güneş ışınları en kısa yoldan yeryüzüne ulaşarak, tüm ışın enerjisi küçük bir alana düşmektedir. Ancak güneş batış veya doğuş pozisyonunda olduğunda ışınlar daha uzun yoldan geçerek mor ötesi ışınların enerjisi yeryüzünde daha geniş bir alana yayılmaktadır. Dar GZA'sı yazın, öğlen vakti ve ekvatora yakın enlemlerde bulunurken, geniş GZA ise kışın, erken öğleden evvel, geç öğleden sonra ve yüksek enlemlerde bulunmaktadır. (41,54).

Enlem ile mevsimsel değişiklikler: D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamini sentezlenmektedir (54).

Atmosferin özellikleri: Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (54).

Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği: Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupada endüstri devrimi döneminde raşitizmin %80-90 gibi oranlarda görülmesinin en önemli nedenidir (54,55).

Melanin: Cildimizde bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucumuzdur. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D<sub>3</sub> vitamini sentezlettiren 290-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D<sub>3</sub> vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir.

Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D<sub>3</sub> oluşumu azalmaktadır (56,57).

Güneş gören cilt alanı: Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (58).

Güneş koruyucular: UVB ve son zamanlarda UVA (321–400nm) ışınlarını absorbe etmek için üretilen bu ürünler aynı zamanda cildin D vitamini yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamini sentezi özelliğinden yararlanmak isteniyorsa, kısa süreli olarak ve güneş koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir (42,54,59).

Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin



yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (60,61).

### 2.2.5 D Vitamini İhtiyacı

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken ( yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışıklarına maruz kalmak ( eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (41,62,63,64). Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IÜ/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IÜ/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IÜ/gün D vitamini önerilmektedir (41,65). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IÜ/gün D vitamin desteği öneriyor (66).

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamin miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksititeyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 IÜ ile 4000 IÜ gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (67).

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamin ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 IÜ/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bebekler bir yaşında görüldüğünde, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğu bildirilmiştir (68). Emziren annelere 2000 ve 4000IÜ/gün D vitamini

verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamini ihtiyaçlarının karılanacağını ve süt çocuklarının D vitamini değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedirler (69).

D vitamini eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamin ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar testi olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (46). Bu lm ile diyetle alınan veya güneş iınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D vitamini seviyesi mor ötesi iınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıklıca kontrol edilen 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini değerleri mor ötesi iınlar tarafından etkilenmemektedir (48).

Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (48).

Tablo 2.2 Serum 25(OH)D Vitamini değerlerinin yorumu

25(OH)D vitamini (ng/ml)	25(OH)D vitamini (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

D vitamini ihtiyacı ve optimal serum 25(OH)D değerlerinin ne olması gerektiği bugün cevap arayan sorulardır. Değişik nedenlerden dolayı güneş ışınlarından yararlanılmadığında, diyet ile destek yapılmalıdır. Güneş ışınlarıyla gerçekleşen D vitamini yapımı, birçok faktörden etkilendiğinden her toplum ve kişi için farklı değerlerde oral D vitamini desteğine ihtiyaç vardır(70).

### 2.2.6. D Vitamininin Fonksiyonları

#### 1)Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

1a) Barsaklarda 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

1b) 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini

reseptörü bulunur. Hem PTH hem de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır(70).

1c)  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (41,49).

## 2)Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişiminde etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (46,48,71,72). Enterosit, osteoblast ve distal renal tübülüslerin hücre nükleusları dışında birçok dokuda  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  vitamininin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (73). Tablo2.3'de D vitamininin hedef olabileceği dokular görülmektedir(73).

Tablo 2.3 1,25(OH)D vitamininin hedef hücreleri

<b>Kanıtlanmış</b>	<b>Varsayılan</b>
Enterosit(ince bağırsak)	Adacık hücreleri
Osteoblast Mide	Endokrin hücreleri
Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
Paratiroid hücreler	Over hücreleri
Ciltteki keratinositler	Plasenta
Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
Lenfosit	Epididimis
Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
Shell gland	Aortik endotelyal hücreler
Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

2a) Diyabet: D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (74,75). Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (76). Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (73,77). 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir (77,78). Hypponen ve ark, bir yaşından itibaren 2000 IU/gün D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (79). Fuller ve ark, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (80). Hayvan modellerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir

(81). Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır (82). Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843'de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek D vitamini ve Ca alan yetişkinlerde, daha düşük değerlerde D vitamini ve Ca alanlara göre, tip 2 diyabet gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmiştir. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini artırdığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerinin bozukluğu ile D vitamini arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (83). Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (84). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (85).

2b) Kanseri: Laboratuvar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (86).

2c) Enfeksiyon hastalıkları: Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (87,88). Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamini serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (89). Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda %80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür (90,91).

2d) Beyin gelişimi: Eyles ve ark, annelerinde şiddetli D vitamini eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır (92). D vitamini eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir. Yetersiz D vitamini desteği gören erkek çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Yazın doğan hastalarda

şizofreninin daha sık olduğu bunun da annenin güneş görmemesinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca temmuz-ağustos aylarında doğanlarda öğrenme güçlüğü'nün daha fazla olduğu görülmüştür (93,94).

2e) Kalp hastalıkları: Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler muskuler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı görülmüştür (94,95). D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarının D vitamini yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir (96,97).

2f) Transplantasyon: Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (98).

2g) Kronik böbrek hastalığı: Önemli buluşlardan biri, VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunmasıdır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Kronik böbrek hastalarında D vitamini yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir. Burada paratiroid bezinin hücre proliferasyonu VDR aracılığıyla meydana gelir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (49,99).

2h) Psöriazis:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanı doğurmuştur. Kalsitriol analogu

olan “ calsipotriol ” psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (41).

21) Raşitizm, osteoporoz ve osteomalazi: D vitamini eksikliğinin klinik bulguları çocuklarda raşitizm olarak adlandırılırken, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır (41). İskelet kaslarında 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini için reseptörler bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60 kadarında D vitamini eksikliği veya osteomalazi mevcuttur (100).

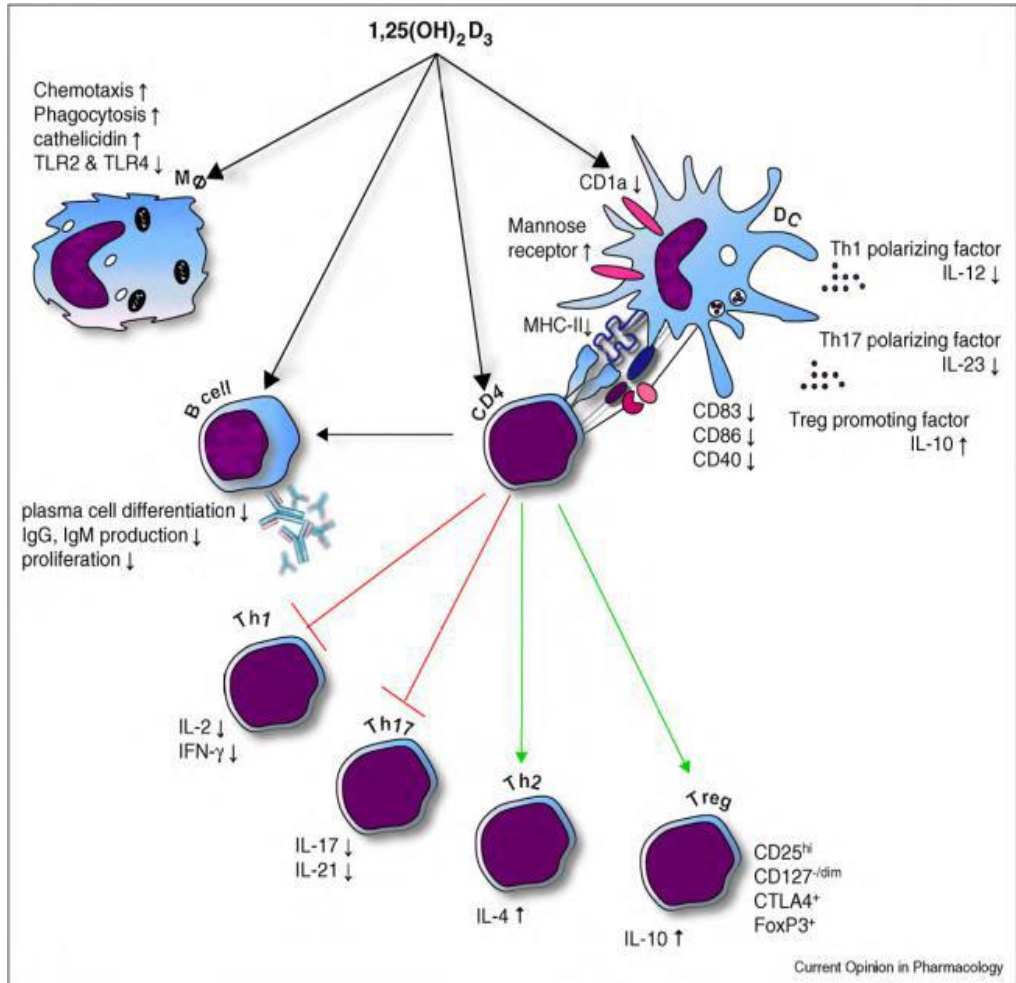
2i) İmmün fonksiyonlar ve otoimmün hastalıklar: D vitamininin daha az bilinen bir fonksiyonu ise immun sistem üzerine etkisidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immun sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur (101,102). Lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği ilk defa Manolages ve ark. tarafınca gösterilmiştir (103). T hepler hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2)(91). Th1 hücreler hücre sel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (örneğin; virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler İnterferon-gama (INF- $\gamma$ ), İnterlökin-2 (IL-2) ve Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. Multipl skleroz, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar. İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-5 (IL- 5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazitle) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (104). Th1 ve Th2 hücreler 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin direkt hedefleridir. Sessiz CD4+T hücreler D vitamin reseptörü (VDR) eksprese ederler ancak bu düşük konsantrasyondadır. Aktivasyondan sonra bu konsantrasyon 5 kat artar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini artırılmış Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- $\gamma$ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini artırır (105). İn vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamasındaki rolünün IL-2 ve IL-4 sekresyonuna bağlı olduğu



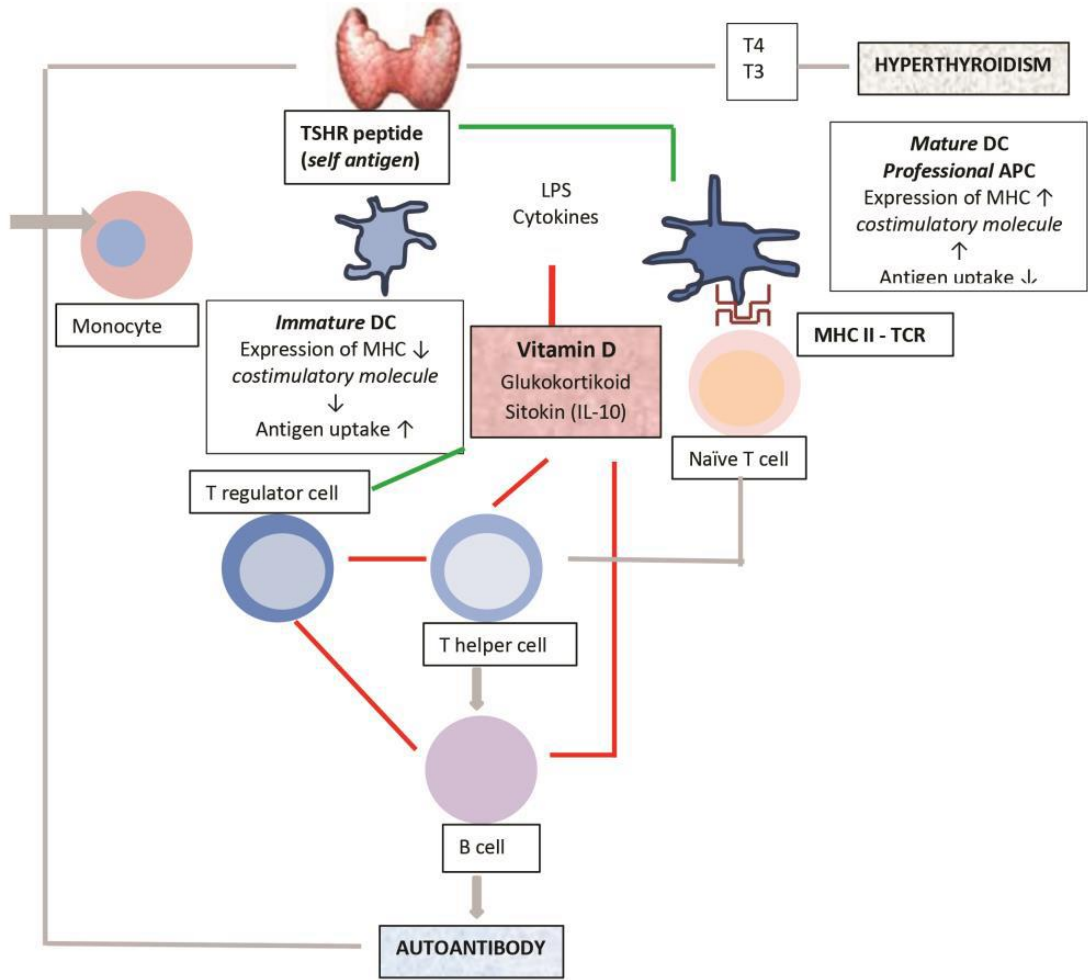
gösterilmiştir.(106,107) D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immunglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir (107). Abe ve ark.(108) ile Tanaka ve ark. (109) D vitamininin promiyelositlerin proliferasyonunu baskıladığını ve bu hücrelerin monositlere dönüşmesine neden olduğunu göstermişlerdir. 1993'da S. Yang ve ark, yüksek doz D vitamininin immunsupresif etkisinin olduğunu saptamışlardır. D vitamininin bu özelliği, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni kullanım olasılıkları olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuar barsak hastalığının (İBH) tedavi ve korunmasında D vitamininin etkileri araştırılmış ve IL-10 eksik (Knock out mice) farelerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliğinde semptomların ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olduğu bulunmuştur. İBH klinik bulguların 6-8 haftada geliştiği, ancak D vitamini ile yüksek Ca diyeti alanlarda İBH'nın gelişmesinin engellendiği gösterilmiştir (73). Deney çalışmalarının yanında, insanlarda da birçok otoimmün hastalıkta D vitamininin yeri ve kullanım alanı araştırılmıştır. İnsanlarda diyetle D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple Skleroz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (73,110,111).

2k) Otoimmün tiroidit: 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini, D vitamininin en aktif formu olup hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği (112) ve endokrin hücrelerde HLA class II ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (113). İntron 6 da lokalize vit D 1 $\alpha$ -hidroksilaz geninin C/T polimorfizminin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).Yine Tayvanlı Çinlilerde yapılan çalışmada exon 2'deki C/C homozigot VDRFok I gen polimorfizmi olanlarda Hashimoto tiroiditi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (115). D vitamininin dendritik hücreler, B hücreleri, T hücreleri ve regülatör T hücreleri(TREG)'ni etkileyerek adaptif immun sistemde rol oynadığı bilinmektedir(Şekil 2.3)(102). GH patogeneğinde endojen antijenler(tsrh peptid) tarafından uyarılan dendritik hücrelerce oluşturulan adaptif immun yanıt rol oynamaktadır. D vitamininin dört yolla adaptif immun sistem üzerinden Graves hastalığı oluşumunda önleyici rol oynayabileceği belirtilmiştir. İlk olarak dendritik hücre aktivasyonunu engeller.

Daha sonra T helper hücre yanıtını azaltır. Üçüncü olarak B hücrelerinden antikor salınımını azaltır. Son olarak da D vitamininin TREG üzerinden B ve T hücrelerini etkileyerek Graves hastalığı oluşumunu engelleyebileceği düşünülmüştür(şekil 2.4) (116).



Şekil 2.3 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamininin immun yanıtındaki rolü



Şekil 2.4 D vitamininin Graves hastalığı patogenezindeki rolü

2l) Tiroid oftalmopatisi: GH'de oftalmopati gelişimi açısından D vitamini eksikliğinin de sigara gibi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hashimoto tiroiditindeki oftalmopati ile D vitamini düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu iki hastalıktaki oftalmopati patofizyolojisinin farklı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.(117,118)

2m) Obezite: Gözlemsel çalışmalarda düşük serum 25(OH)D düzeyleri ile obezite, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ilişkisi gösterilmiştir. Bunlar; 1-Yağ dokusunda VDR ekspresyonunun gösterilmesi, 2- Vitamin D'nin yağda solubl olması ve yağ dokusunda depolanması, 3- Artan vücut yağı oranı ve vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi arasında ters ilişki

olduğunun gösterilmesi, 4- Vitamin D'nin insülin sentezi ve sekresyonunu modüle ettiğinin gösterilmesidir. Aktif D vitamininin invitro olarak  $\beta$  hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışverişini düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca, aktif D vitamininin adipozitlerde intrasellüler iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu modüle ettiğine dair, uncoupling protein-2 (UCP-2) proteinini inhibe ederek lipolizi azalttığı ve lipogenezi artırdığına dair güçlü kanıtlar vardır (119) . VDR'den yoksun farelerde tüm yağ kitlesinde azalma, serum leptin düzeyinde azalma ve enerji harcamasında artış gösterilmiştir. Yaştan bağımsız olan bu değişikliklere uncoupling protein-1 (UCP-1) gen ekspresyonunda artış ve yağsız fenotip eşlik etmiştir (120,121,122) .

2n) İnflamasyon: D vitamini ile hsCRP, fibrinojen ve lökosit sayısının karşılaştırıldığı bir çalışmada D vitamini ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin hsCRP ve fibrinojen düzeylerinde artışa neden olduğu ayrıca sigara içen kişilerde D vitamini eksikliğinin total lökosit sayısında artışa neden olduğu gözlenmiştir. D vitamini fazlalığının da hsCRP düzeyini arttırdığı gözlenmiş olup D vitamini eksikliği ve fazlalığının proinflamatuvar bir süreç olduğu öne sürülmüştür(123).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 29.06.2015 tarihinde 80558721/207 numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

#### 3.2. Hasta Seçimi

Bu araştırma, Eylül 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında yürütüldü.

Çalışmaya ESOGÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Hastalar; çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onam formu imzalandıktan sonra hasta grubuna dahil edildi.

Hastalar sonbahar ve kış aylarında çalışmaya alındı. Graves hastalığı tanısı konmuş kişilerden aktif hastalık düşünülen 40 hasta 1. grup, otoimmün tiroid hastalığı olup ötroid olan 20 hasta 2. grup ve sağlıklı gönüllü 20 kişi 3. grup olacak şekilde 3 grup belirlendi. 3 gruptaki hastalar da benzer yaş ve cinsiyette seçildi. Graves hastalığı grubuna tirotoksikozu mevcut olup TRAb pozitifliği olan yeni tanı Graves hastaları veya remisyonda olup Graves aktivasyonu düşünülen hastalar anti tiroid tedavi başlanmadan dahil edildi. Otoimmün tiroid hastalığı grubu takipli otoimmün tiroid hastası olup L-Tiroksin tedavisi altındayken ötroid olanlardan seçildi. Kontrol grubu fizik muayenede guatr olmayan, ötroid sağlıklı gönüllülerden seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (i) Erişkin yaş grubunda olması (18 yaş üzeri), (ii) Graves tanısı konulup yapılan tetkikler sonucu aktif hastalık olduğunun doğrulanması,(iii) Otoimmün tiroid hastalığı olup tedavi altında ötroid olması,(iiii) Çalışma bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya rıza göstermiş olması şeklinde belirlendi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: (i) D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olması, (ii) Kalsiyum, fosfor metabolizmasıyla ilişkili hastalığı olması,(iii) Böbrek ve karaciğer yetmezliği olması,(iiii) Kemik metabolizma bozukluğu(raşizm, osteoporoz veya osteopeni) olması veya bununla ilgili ilaç kullanması,(iiiii) Primer hiperparatiroidisi olması,(iiiii) Kronik inflamatuvar hastalığı olması,(iiiii) Aktif enfeksiyonu olması şeklinde belirlendi.

### **3.3. Hasta Grubu Materyalleri**

#### **3.3.1. Antropometrik Ölçümler**

Vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi ve boy oda giysileri ile açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi, arkus kostarium ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edilerek ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek [(ağırlık/boy<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>)] hesaplandı.

#### **3.3.2.Biyokimyasal Ölçümler**

Hastaların en az 8 saatlik açlık sonrası kan tetkikleri çalışıldı. Tüm hastaların 25(OH) D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, parathormon, albümin değerleri ve inflamatuvar belirteç olarak hsCRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri çalışıldı. Aktif Graves hastalığı grubunun TRAb, Anti TPO, Anti TG, sT3, sT4, TSH düzeyleri çalışıldı. Otoimmün tiroid hastalığı grubunun Anti TPO, Anti TG, sT3, sT4, TSH düzeyleri çalışıldı. Tüm hastaların 24 saatlik idrarı toplanarak idrarda kalsiyum atılımı hesaplandı. Hastalar ilk idrarını dışarı yaptıktan sonra 24 saat sonrasına kadar olan süreçte idrarını biriktirdi ve 24. saatin sonundaki idrarını da biriken idrara ekleyerek numune tetkike gönderildi.

25(OH)D vitamini: D vitamini düzeyinin mevsimsel değişikliklerden etkilenmemesi için hastaların D vitamini düzeyleri aynı mevsim içerisinde çalışıldı.ESOGÜTF Farmakoloji Laboratuvarında hastaların jelli biyokimya tüpüne alınan kanları 3000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılana dek -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma

zamanında bu serum örnekleri çıkarılıp oda sıcaklığında çözümleri sağlandı. Daha sonra kit üretici firmanın talimatlarına göre İmmunodiagnostik sistem markalı kitlerle Biotek Mikroplak markalı okuyucularda(BİOTEK ELX 800 ABD) ELİSA yöntemiyle analiz edildi.

Serum Kalsiyum, fosfor, albümin ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Roche/Hitachi cobas c kiti ile fotometrik olarak ölçüldü. Kalsiyum atılımı 24 saat idrar toplanarak ölçülen kalsiyum miktarının mililitre cinsinden idrar miktarı ile çarpılıp 1000'e bölünmesiyle miligram/gün olarak hesaplandı. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi = Ölçülen total kalsiyum + [0.8 x (4.0 – albumin düzeyi)] formülüne göre hesaplandı.

Alkalin fosfataz: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Roche/Hitachi cobas c kiti ile kolorimetrik test ile ölçüldü.

TRAb: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Medizym kiti ile ELİSA yöntemi kullanılarak TSH ile TRAb'ın TSH reseptörüne yarışmalı bağlanmasına göre ölçüldü.

sT3-sT4-TSH-Anti TPO-Anti TG-Parathormon: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Elektrokemilüminesans immünolojik testi ile Elecsys ve cobas e immünolojik test analizörlerinde çalışıldı.

HsCRP: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test yöntemi ile cobas kiti(ROCHE) kullanılarak bakıldı.

Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR): ESOGÜTF Hematoloji Laboratuvarında siyah kapaklı vakumlu sedimentasyon tüpü ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak Thermo-Linear cihazında çalışıldı

Fibrinojen: ESOGÜTF Hematoloji Laboratuvarında mavi kapaklı koagülasyon tüpü ile koagülometrik yöntem kullanılarak Siemens BCSXP cihazında çalışıldı.

### 3.4. Oftalmopati Değerlendirmesi

Aktif Graves hastalığıyla gelenlerin tümü oftalmopati açısından değerlendirildi. Hastalar egzoftalmus açısından objektif olarak Hertel egzoftalmometresi ile değerlendirildi. Proptozis derecesi gözün dış bileşkesinden göz küresinin ön kutbuna olan yüksekliğe göre belirlendi. Normalin üst sınırı 20 mm olarak alındı. Klinik olarak gerekli durumlarda gadoliniumlu MRG ile hastalar değerlendirildi. Graves hastaları oftalmopati varlığına göre oftalmopati olanlar ve oftalmopati olmayanlar şeklinde gruplandı. Ötroid otoimmün tiroid hastalarının hiç birinde oftalmopati saptanmadı.

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında (hasta-kontrol, vitamin D eksikliği var/yok gibi) karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda normal dağılıma uygunluk varsa tek yönlü varyans analizi, en az bir grup normal dağılıma uygun değil ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için ikili alt grup karşılaştırmaları uygun Post Hoc testleri (Scheffe, Bonferroni, Tamhane gibi) veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal ölçümler arasındaki korelasyon varsayımların sağlanıp, sağlanmamasına göre Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  veya  $p < 0.001$  olmasına göre belirlendi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar; aktif Graves hastalığı olanlar 1. grup, otoimmün tiroid hastalığı olup ötroid olanlar 2. grup ve sağlıklı gönüllüler 3. grup olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grupların hasta oranları ve sayıları tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların hasta sayısı dağılımı

	n	%
Aktif Graves	40	50
Otoimmün tiroid hastalığı	20	25
Kontrol	20	25
Total	80	100

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların aktif Graves hastalığı olanların yaş ortalaması  $33,95 \pm 10,87$ , otoimmün tiroid hastalığı grubunda olanların yaş ortalaması  $44,25 \pm 11,61$  ve kontrol grubunda olanların yaş ortalaması  $36,91 \pm 11,55$  olarak bulundu. Aktif Graves ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmazken Otoimmün tiroid hastalığı ile aktif Graves ve Otoimmün tiroid hastalığı ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ) (tablo 4.2).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz aktif Gravesli 40 hastadan 15 tanesi erkek 25 tanesi kadın, Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki 20 hastadan 7 tanesi erkek 13 tanesi kadın, kontrol grubundaki 20 hastadan da 7 tanesi erkek 13 tanesi kadın bulundu. 3 grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.2 de gösterildi.

Tablo 4.2. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	Aktif Graves (1)	Otoimmün tiroid hastalığı (2)	Kontrol (3)	Total	p
Yaş(yıl) ( $\bar{x}\pm ss$ )	33,95±10,87	44,25±11,61	35,50±10,02	36,91±11,55	<b>0.03</b> <b>(1,2-2,3)</b>
Cinsiyet (Kadın/erkek)	25/15	13/7	13/7	51/29	>0.05

Aktif graves, otoimmün tiroid hastalığı ve kontrol grubunun çalışılan tüm parametrelerinin ortalaması ve gruplar arası karşılaştırılması tablo 4.4 de gösterildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların çalışılan parametrelerinin ortalamaları tablo 4.3. de gösterildi. D vitamininin 3 gruptaki ortalaması şekil 4.1 de gösterildi

D vitamini düzeyleri açısından aktif Graves ile kontrol grubu ve Otoimmün tiroid hastalığı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda D vitamini düzeyi aktif Graves ve Otoimmün tiroid hastalığı grubuna oranla yüksek bulundu.

Serum fosfor düzeyinde aktif Graves ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda serum fosfor düzeyi ortalaması aktif Graves grubuna göre yüksek bulundu.

VK<sub>i</sub> aktif Graves ile Otoimmün tiroid hastalığı grubu ve aktif Graves ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.05$ ). VK<sub>i</sub> aktif Graves grubunda diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu.

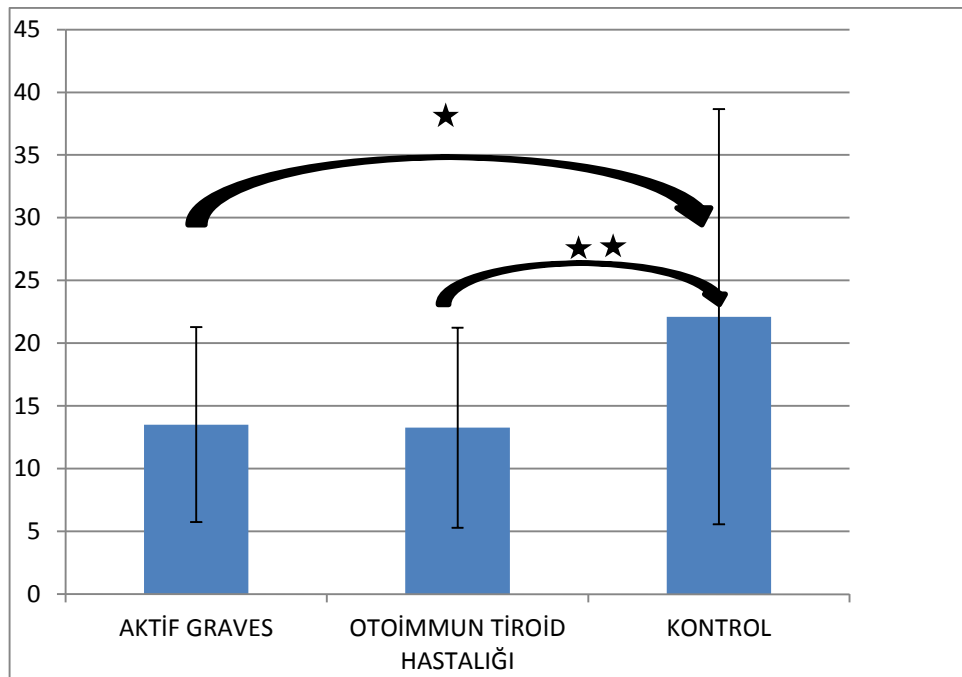
Bel çevreleri aktif Graves ile Otoimmün tiroid hastalığı grubu ve aktif Graves ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.001$ ). Bel çevresi ortalaması aktif Graves grubunda diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu.

Kalça çevresi ortalamasında aktif Graves ve kontrol grubu arasında çok önemli düzeyde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.01$ ). Kalça çevresi ortalaması aktif Graves grubunda kontrole oranla düşük bulundu.

Diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı( $p>0.05$ ).

Tablo 4.3 Çalışmaya alınan tüm hastalarda çalışılan parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

	$\bar{x}\pm ss(n=80)$		$\bar{x}\pm ss(n=80)$
D vitamini(ng/ml)	15,59±11,19	hsCRP(mg/dl)	3,11±2,40
Düz ca(mg/dl)	9,40±0,41	Fibrinojen(mg/dl)	296,10±36,82
Serum fosfor(mg/dl)	3,32±0,66	İdrar ca atılımı (mg/dl/gün)	115,23±64,41
ALP(U/L)	71,56±31,81	VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	26,87±4,06
PTH(pg/ml)	50,02±16,84	Bel çevresi(cm)	98,31±13,25
ESR(mm/h)	6,46±4,73	Kalça çevresi(cm)	100,35±9,73



Şekil 4.1 D vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 4.4 Çalışılan tüm parametrelerin ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Aktif Graves $\bar{x}\pm ss$ (n=40)(1)	Otoimmün tiroid hastalığı $\bar{x}\pm ss$ (n=20)(2)	Kontrol $\bar{x}\pm ss$ (n=20)(3)	p
D vitamini(ng/ml)	13,50±7,77	13,26±7,98	22,09±16,54	<b>0,03*</b> <b>(1,3-2,3)</b>
Düz ca(mg/dl)	9,35±0,43	9,49±0,43	9,43±0,35	0,263
P(mg/dl)	3,13±0,69	3,43±0,60	3,59±0,55	<b>0,026*</b> <b>(1,3)</b>
ALP(U/L)	74,45±34,26	72,70±31,40	64,65±27,27	0,399
PTH(pg/ml)	49,42±17,85	51,85±17,50	49,40±14,62	0,635
ESR(mm/h)	6,75±3,84	4,80±4,34	7,55±6,30	0,135
HsCRP(mg/dl)	3,19±2,65	2,45±1,98	3,60±2,23	0,232
Fibrinojen(mg/dl)	301,70±33,58	286,75±43,1	294,25±36,02	0,414
İdrar ca atılımı (mg/dl/gün)	110,32±63,70	107,50±48,9	132,80±78,02	0,720
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	25,67±4,05	28,45±3,48	27,70±4,05	<b>0,024*</b> <b>(1,2-1,3)</b>
Bel çevresi(cm)	92,15±13,32	103,75±11,8	105,20±8,09	<b>0,001***</b> <b>(1,2-1,3)</b>
Kalça çevresi(cm)	97,45±11,17	101,35±6,72	105,15±7,01	<b>0,002**</b> <b>(1,3)</b>

\* anlamlı düzeyde farklılık \*\*çok anlamlı düzeyde farklılık \*\*\* ileri düzeyde anlamlı farklılık

Aktif Graves hastalığı olan 40 hastanın 30 tanesinin D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında bulunurken 39 tanesinin ise 30 ng/ml ve altında bulundu. Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki 20 hastanın 17 tanesinin D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında 19 tanesinin ise 30 ng/ml ve altında bulundu. Kontrol grubundaki hastaların ise 10 tanesinin D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında, 15 tanesinin ise 30 ng/ml ve altında bulundu. Kontrol grubu ile Aktif Graves ve kontrol grubu ile Otoimmün tiroid hastalığı grubunun D vitamini eksikliği oranları arasında anlamlı farklılık saptanırken ( $p < 0.05$ ), aktif Graves ile Otoimmün tiroid hastalığı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo.4.3).

Tablo 4.5 Gruplara göre D vitamini eksikliği sayısı ve yüzdesi

	D vitamini $\leq 20$ ng/ml (sayı ve yüzde)	D vitamini $\leq 30$ ng/ml (sayı ve yüzde)	p
Aktif Graves(1)	30 - %75	39 - %97.5	<b>&lt;0.05(1,3-2,3)</b>
Otoimmün tiroid hastalığı(2)	17 - %85	19 - %95	
Kontrol(3)	10 - %50	15 - %75	>0.05(1,2)
Total	57 - %71.25	73 - %91.25	

Çalışmaya alınan 51 kadın hastanın D vitamini düzeyi ortalaması  $14,30 \pm 10,66$  ng/ml saptanırken 29 erkek hastanın D vitamini düzeyi ortalaması  $17,84 \pm 11,92$  ng/ml saptandı. Cinsiyet ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri tablo 4.4 de gösterildi.

Tablo 4.6 Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri

	D vitamini (ng/ml) ( $\bar{x}\pm ss$ )	n	p
Kadın	14,30±10,66	51	0,175
Erkek	17,84±11,92	29	
Total	15,59±11,19	80	

Çalışmaya alınan tüm hastalar D vitamini 20 ng/ml ve altında olanlar ile 20 ng/ml üstünde olanlar şeklinde gruplanıp çalışılan parametreler bu iki grup arasında karşılaştırıldı (tablo 4.5).

Hastaların serum fosfor düzeyleri arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Serum fosfor düzeyi d vitamini 20 ve altında olanlarda daha düşük bulundu.

Hastaların ALP düzeyleri arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ).

Hastaların PTH düzeyleri arasında çok önemli düzeyde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.01$ ).

Hastaların 24 saat idrarda CA atılım düzeyleri arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ).

Hastaların TRAb düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

Çalışılan diğer parametrelerde D vitamini 20 ng/ml ve altında olanlarla D vitamini 20 ng/ml üstünde olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.7 D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında olanlarla 20 ng/ml üstünde olanların çalışılan parametrelerinin karşılaştırılması

	D vitamini $\leq 20$ ng/ml ( $\bar{x} \pm ss$ )	D vitamini $> 20$ ng/ml ( $\bar{x} \pm ss$ )	p
Yaş(yıl)	35,84 $\pm$ 11,09	39,56 $\pm$ 12,47	0,194
Düz ca(mg/dl)	9,36 $\pm$ 0,40	9,50 $\pm$ 0,42	0,186
Serum fosfor(mg/dl)	3,14 $\pm$ 0,61	3,77 $\pm$ 0,54	<b>&lt;0,001***</b>
ALP(U/L)	79,82 $\pm$ 32,87	51,08 $\pm$ 16,38	<b>&lt;0,001***</b>
PTH(pg/ml)	53,17 $\pm$ 17,40	42,21 $\pm$ 12,55	<b>0,008**</b>
Sedimentasyon(mm/h)	6,59 $\pm$ 4,66	6,13 $\pm$ 4,99	0,693
hsCRP(mg/dl)	3,20 $\pm$ 2,61	2,86 $\pm$ 1,81	0,574
Fibrinojen(mg/dl)	294,35 $\pm$ 37,66	300,43 $\pm$ 35,09	0,507
İdrar ca(mg/dl/gün)	92,35 $\pm$ 44,27	171,95 $\pm$ 72,02	<b>&lt;0,001***</b>
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	26,43 $\pm$ 4,08	27,95 $\pm$ 3,89	0,132
Bel çevresi(cm)	97,52 $\pm$ 14,02	100,26 $\pm$ 11,16	0,407
Kalça çevresi(cm)	99,33 $\pm$ 9,04	102,86 $\pm$ 11,07	0,142
TRAb(U/L)	11,92 $\pm$ 12,30	2,94 $\pm$ 1,21	<b>0,028**</b>
Anti TPO(IU/ml)	146,57 $\pm$ 127,94	72,60 $\pm$ 81,11	0,054
Anti TG(IU/ml)	285,27 $\pm$ 604,61	146,84 $\pm$ 336,62	0,433
sT4(ng/dl)	2,27 $\pm$ 1,30	2,20 $\pm$ ,89	0,863
sT3(pg/ml)	6,21 $\pm$ 4,25	6,25 $\pm$ 4,42	0,980
TSH(uIU/ml)	1,56 $\pm$ 3,80	0,43 $\pm$ 0,67	0,297

\*anlamli düzeyde farklılık \*\*çok anlamli düzeyde farklılık \*\*\* ileri düzeyde anlamli farklılık

Aktif Graves grubunda çalışmaya alınan 40 hastanın 21 tanesinde oftalmopati saptanırken 19 tanesinde saptanmadı. Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki hastaların hiç birinde oftalmopati saptanmadı.

Oftalmopati olan ve olmayan aktif Graves hastalarında D vitamini düzeyi, inflamatuvar belirteçler, tiroid hormonları ve tiroid otoantikörleri karşılaştırıldı(tablo 4.8.)

D vitamini düzeyi oftalmopati olanlarda oftalmopati olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu( $p<0.05$ ).

Diğer verilerde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı( $p>0.05$ ).

Tablo 4.8. Oftalmopati ile D vitamini, inflamatuvar belirteçler, tiroid hormonları ve tiroid otoantikörleri ilişkisi

	Oftalmopati olanlar $\bar{x}\pm ss$ (n=21)	Oftalmopati olmayanlar $\bar{x}\pm ss$ (n=19)	p
D vitamini(ng/ml)	10,66±6,38	16,64±8,11	<b>0.016</b>
ESR(mm/h)	7,57±3,77	5,84±3,80	0.746
hsCRP(mg/dl)	3,70±2,73	2,62±2,50	0.145
Fibrinojen(mg/dl)	305,23±30,43	297,78±37,20	0.074
TRAb(U/L)	8,90±6,86	10,53±14,97	0.555
Anti TPO(IU/ml)	163,45±153,34	141,76±110,07	0.810
Anti TG(IU/ml)	377,08±862,76	168,90±321,92	0.205

Çalışmaya alınan hastalardan Aktif Graves grubunda olan 40 hastanın 33 tanesinin VKİ≤30 bulundu. Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki ve kontrol grubundaki 20'şer hastanın ise 14 er tanesinin VKİ 30 ve altında bulundu. Aktif Graves grubundaki hastaların VKİ 30 ve altında olanların



sayısı diğer 2 gruba oranla anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0.05$ )(tablo 4.9).

Tablo 4.9. VKİ göre grupların sayısal karşılaştırılması

	VKİ $\leq$ 30(kg/m <sup>2</sup> )	VKİ>30(kg/m <sup>2</sup> )	p
Aktif Graves(1)	33	7	<b>&lt;0.05(1,2-1,3)</b>
Otoimmün tiroid hastalığı(2)	14	6	
Kontrol(3)	14	6	
Total	61	19	

Çalışmaya alınan hastaların VKİ nin 30 ve altında olanları ile VKİ 30 üstünde olanları D vitamini düzeyi ile inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırıldı(tablo 4.9).

Çalışmaya alınan hastaların VKİ nin 30 ve altında olanlar ile 30 üstünde olanların arasında D vitamini, sedimentasyon, hsCRP ve fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı( $p>0.05$ ).

Tablo 4.10 VKİ 30 ve altında olanlar ile 30 üstünde olanlar arasında D vitamini ve inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	VKİ $\leq$ 30 $\bar{x}\pm ss$ (n=61)	VKİ>30 $\bar{x}\pm ss$ (n=19)	p
D vitamini(ng/ml)	15,83 $\pm$ 11,18	14,80 $\pm$ 11,48	0,466
Sedimentasyon(mm/h)	6,29 $\pm$ 4,32	7,00 $\pm$ 5,98	0,440
hsCRP(mg/dl)	3,08 $\pm$ 2,43	3,20 $\pm$ 2,37	0,973
Fibrinojen(mg/dl)	297,01 $\pm$ 37,48	293,15 $\pm$ 35,44	0,905

**Korelasyonlar:**

Aktif Graves grubunda bulunan 40 hasta arasında yapılan Spearman korelasyon testine göre parametreler arası korelasyon araştırıldı. D vitamini düzeyi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri tablo 4.11' de gösterildi.

D vitamini ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.400$   $p<0.05$ ).

D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.565$   $p<0,001$ ).

D vitamini ile serum fosfor arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.551$   $p<0,001$ ).

D vitamini ile ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.669$   $p<0,001$ ).

D vitamini ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.648$   $p<0,001$ ).

D vitamini ile sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.402$   $p<0.05$ ).

D vitamini ile hsCRP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.502$   $p<0,001$ ).

D vitamini ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.658$   $p<0,001$ ).

D vitamini ile TRAb arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.363$   $p<0.05$ ).

Diğer parametreler ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.11. Aktif Graves grubunda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi

	r	p	n
Yaş(yıl)	<b>0,400*</b>	<b>0,011</b>	40
Düz ca(mg/dl)	<b>0,565**</b>	<b>&lt;0,001</b>	40
Serum fosfor(mg/dl)	<b>0,551**</b>	<b>&lt;0,001</b>	40
ALP(U/L)	<b>-0,669**</b>	<b>&lt;0,001</b>	40
PTH(pg/ml)	<b>-0,648**</b>	<b>&lt;0,001</b>	40
Sedimentasyon(mm/h)	<b>-0,402*</b>	<b>0,010</b>	40
HsCRP(mg/dl)	<b>-0,502**</b>	<b>&lt;0,001</b>	40
Fibrinojen(mg/dl)	-0,047	0,775	40
İdrar ca(mg/dl/gün)	<b>0,658**</b>	<b>&lt;0,001</b>	40
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	0,171	0,292	40
Belçevresi(cm)	0,177	0,275	40
Kalçaçevresi(cm)	0,232	0,150	40
TRAb(U/L)	<b>-0,363*</b>	<b>0,021</b>	40
Anti TPO(IU/ml)	-0,271	0,091	40
Anti TG(IU/ml)	-0,169	0,296	40
sT4(ng/dl)	0,072	0,658	40
sT3(pg/ml)	-0,020	0,901	40
TSH(uIU/ml)	0,032	0,842	40

\*anlamli korelasyon \*\*çok anlamli korelasyon

Aktif Graves grubundaki hastaların yaş ile D vitamini arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (  $r=0.400$   $p<0.05$ )

Yaş ile ALP arasında negatif korelasyon gözlemlendi (  $r=-0.315$   $p<0.05$ ).

Yaş ile idrar ca atılımı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.338$   $p<0.05$ ).

Yaş ile diğer parametreler arasında anlamli korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların düzeltilmiş ca ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.565$   $p<0.001$ ).

Düzeltilmiş ca ile ALP arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.350$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile PTH arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.394$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile hsCRP arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.386$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.425$   $p<0.01$ ).

Düzeltilmiş ca ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların serum fosfor ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.551$   $p<0.001$ ).

Serum fosfor ile ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.447$   $p<0.01$ ).

Serum fosfor ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.641$   $p<0.001$ ).

Serum fosfor ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.496$   $p<0.01$ ).

Serum F

Serum fosfor ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların ALP ile yaş arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.315$   $p<0.05$ ).

ALP ile D vitamini arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.669$   $p<0.001$ ).

ALP ile düzeltilmiş ca arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.350$   $p<0.05$ ).

ALP ile serum fosfor arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi (  $r=-0.447$   $p<0.01$ ).

ALP ile PTH arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi (  $r=0.527$   $p<0.001$ ).

ALP ile sedimentasyon arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi (  $r=0.466$   $p<0.01$ ).

ALP ile yaş arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi (  $r=0.435$   $p<0.01$ ).

ALP ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon gözlemlendi (  $r=-0.685$   $p<0.001$ ).

ALP ile TRAb arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.377$   $p<0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların PTH ile D vitamini arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi (  $r=-0.648$   $p<0.001$ ).

PTH ile düzeltilmiş ca arasında negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.394$   $p<0.05$ ).

PTH ile serum fosforu arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.641$   $p<0.001$ ).

PTH ile ALP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.527$   $p<0.001$ ).

PTH ile sedimentasyon arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi (  $r=-0.480$   $p<0.01$ ).

PTH ile hsCRP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.452$   $p<0.01$ ).

PTH ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.646$   $p<0.001$ ).

PTH ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların sedimentasyon ile D vitamini arasında negatif korelasyon gözlemlendi (  $r=-0.402$   $p<0.05$ ).

Sedimentasyon ile ALP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.466$   $p<0.01$ ).

Sedimentasyon ile PTH arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.480$   $p<0.01$ ).

Sedimentasyon ile hsCRP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.693$   $p<0.001$ ).

Sedimentasyon ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.434$   $p<0.01$ ).

Sedimentasyon ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların hsCRP ile D vitamini arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.502$   $p<0.01$ ).

HsCRP ile düzeltilmiş ca arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.386$   $p<0.05$ ).

HsCRP ile ALP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.435$   $p<0.01$ ).

HsCRP ile PTH arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.452$   $p<0.01$ ).

HsCRP ile sedimentasyon arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r=0.692$   $p<0.001$ ).

HsCRP ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.381$   $p<0.05$ ).

HsCRP ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların tümünde fibrinojen düzeyleri ile çalışılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların idrar ca atılımı ile yaş arasında pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.338$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.658$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile düzeltilmiş CA arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.425$   $p<0.01$ ).

İdrar ca atılımı ile serum fosfor arasında pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.496$   $p<0.01$ ).

İdrar ca atılımı ile ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.685$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.646$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile sedimentasyon arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.434$   $p<0.01$ ).

İdrar ca atılımı ile hsCRP arasında negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.381$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile kalça çevresi arasında pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.314$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile TRAb arasında negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.368$   $p<0.05$ ).

İdrar ca ile çalışılan diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların VKİ ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.692$   $p<0.001$ ).

VKİ ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.707$   $p<0.001$ ).

VKİ ile TRAb arasında negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.337$   $p<0.05$ ).

VKİ ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların bel çevresi ile VKİ arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.692$   $p<0.001$ ).

Bel çevresi ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.842$   $p<0.001$ ).

Bel çevresi ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon gözlemlenmedi( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların kalça çevresi ile idrar ca arasında pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.314$   $p<0.05$ ).

Kalça çevresi ile VKİ arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.707$   $p<0.001$ ).

Kalça çevresi ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.842$   $p<0.001$ ).

Kalça çevresi ile TRAb arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.426$   $p<0.01$ ).

Kalça çevresi ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastalarda TRAb ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.363$   $p<0.05$ ).

TRAb ile ALP arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.377$   $p<0.05$ ).

TRAb ile idrar ca arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.368$   $p<0.05$ ).

TRAb ile VKİ arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.337$   $p<0.05$ ).

TRAb ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.426$   $p<0.01$ ).

TRAb ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların anti TPO ile anti TG arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.546$   $p<0.001$ ).

Diğer parametreler ile anti TPO ve anti TG arasında korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Aktif Graves grubundaki hastaların sT4 düzeyleri ile sT3 düzeyleri arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.637$   $p<0.001$ ).



sT3 düzeyi ile TSH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=0.442$   $p<0.01$ ).

Tiroid fonksiyon testlerinin diğer parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan 20 hasta arasında da spearman korelasyon testine göre parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

D vitamini ile düzeltilmiş ca arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.450$   $p<0.05$ ).

D vitamini ile serum fosforu arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.633$   $p<0.01$ ).

D vitamini ile ALP arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.556$   $p<0.05$ ).

D vitamini ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.727$   $p<0.001$ ).

D vitamini ile idrarda ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.779$   $p<0.001$ ).

Çalışılan diğer parametrelerle D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Tablo 4.12. Otoimmün tiroid hastalığı grubunda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi

	r	p	n
Yaş(yıl)	0,214	0,365	20
Düz ca(mg/dl)	<b>0,450*</b>	<b>0,046</b>	20
Serum fosfor(mg/dl)	<b>0,633**</b>	<b>0,003</b>	20
ALP(U/L)	<b>-0,556*</b>	<b>0,011</b>	20
PTH(pg/ml)	<b>-0,727**</b>	<b>&lt;0,001</b>	20
Sedimentasyon(mm/h)	0,93	0,698	20
Hscrp(mg/dl)	0,190	0,422	20
Fibrinojen(mg/dl)	0,348	0,133	20
İdrar ca(mg/dl/gün)	<b>0,779**</b>	<b>&lt;0,001</b>	20
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	0,029	0,903	20
Belçevresi(cm)	-0,113	0,635	20
Kalçaçevresi(cm)	0,288	0,219	20
Anti TPO(IU/ml)	-0,345	0,137	20
Anti TG(IU/ml)	-0,065	0,784	20
sT4(ng/dl)	-0,151	0,526	20
sT3(pg/ml)	0,155	0,513	20
TSH(uIU/ml)	-0,214	0,366	20

\*anlamli korelasyon \*\*çok anlamli korelasyon

Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki hastaların düzeltilmiş ca ile D vitamini arasında pozitif korelasyon bulundu( $r=0.450$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile TSH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.596$   $p<0.01$ ).

Düzeltilmiş ca ile diğer parametreler arasında anlamli korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların serum fosfor ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=0.633$   $p<0.01$ ).

Serum fosfor ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu( $r=-0.694$   $p<0.01$ ).

Serum fosfor ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=0.617$   $p<0.01$ ).

Diğer parametreler ile serum fosfor arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların ALP ile D vitamini arasında negatif korelasyon bulundu( $r=-0.556$   $p<0.05$ ).

ALP ile PTH arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=0.654$   $p<0.01$ ).

ALP ile sedimentasyon arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.651$   $p<0.01$ ).

ALP ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon bulundu( $r=-0.503$   $p<0.05$ ).

ALP ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların PTH ile D vitamini arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu( $r=-0.727$   $p<0.001$ ).

PTH ile serum fosfor arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu( $r=-0.694$   $p<0.01$ ).

PTH ile ALP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=-0.654$   $p<0.01$ ).

PTH ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu( $r=-0.636$   $p<0.01$ ).

PTH ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların sedimentasyon ile ALP düzeyleri arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu( $r=-0.651$   $p<0.01$ ).

Sedimentasyon ile hsCRP düzeyleri arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=-0.589$   $p<0.01$ ).

Sedimentasyon ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların hsCRP ile sedimentasyon düzeyleri arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=-0.589$   $p<0.01$ ).

HsCRP ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu( $r=-0.518$   $p<0.05$ ).

HsCRP ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların idrar ca atılımı ile D vitamini düzeyleri arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=0.779$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile serum fosfor düzeyleri arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=0.779$   $p<0.01$ ).

İdrar ca atılımı ile ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.503$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile PTH düzeyleri arasında ileri düzeyde negatif korelasyon bulundu( $r=0.636$   $p<0.01$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubunda bulunan hastaların VKİ ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon bulundu( $r=0.629$   $p<0.01$ ).

VKİ ile kalça çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu( $r=0.450$   $p<0.05$ ).

VKİ ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Bel çevresi ile hsCRP arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.518$   $p<0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki hastaların TSH ile düzeltilmiş ca değerleri arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.596$   $p<0.01$ ).

TSH ile sT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.517$   $p<0.05$ ).

Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki hastaların diğer parametreler ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasında korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda bulunan 20 hasta arasında da Spearman korelasyon testine göre parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

D vitamini ile serum fosforu arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.444$   $p<0.05$ ).

D vitamini ile idrar CA atılımı arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.486$   $p<0.05$ ).

Çalışılan diğer parametrelerle D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ ).

Tablo 4.13. Kontrol grubunda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi

	r	p	n
Yaş(yıl)	-0,067	0,777 .	20
Düz ca(mg/dl)	-0,357	0,122	20
serum fosfor(mg/dl)	<b>0,444*</b>	<b>0,050</b>	20
ALP(U/L)	-0,162	0,496	20
PTH(pg/ml)	-0,240	0,309	20
Sedimentasyon(mm/h)	0,108	0,650	20
Hscrp(mg/dl)	0,227	0,335	20
Fibrinojen(mg/dl)	-0,064	0,789	20
İdrar ca(mg/dl/gün)	<b>0,486*</b>	<b>0,030</b>	20
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	-0,052	0,827	20
Belçevresi(cm)	0,042	0,861	20
Kalçaçevresi(cm)	-0,014	0,954	20

\*anlamlı korelasyon \*\*çok anlamlı korelasyon

Kontrol grubundaki hastalarda ALP ile fibrinojen arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.705$   $p<0.01$ ).

ALP ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.609$   $p<0.01$ ).

Sedimentasyon ile hsCRP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.763$   $p<0.001$ ).

Fibrinojen ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.530$   $p<0.05$ ).

VKİ ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.878$   $p<0.001$ ).

VKİ ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.610$   $p<0.01$ ).

Bel çevresi ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.601$   $p<0.01$ ).

Gruplarda bulunan 80 hasta arasında da Spearman korelasyon testine göre parametrelerin ilişkisi araştırıldı. TRAb düzeyi sadece Aktif Graves de karşılaştırılırken TSH, sT4, sT3, anti TPO ve anti TG tetkikleri ise Aktif Graves ve Otoimmün tiroid hastalığı gruplarını kapsayan 60 hastada bakıldı.

D vitamini ile düzeltilmiş ca arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.302$   $p<0.01$ ).

D vitamini ile serum fosfor arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.545$   $p<0.001$ ).

D vitamini ile ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.564$   $p<0.001$ ).

D vitamini ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.517$   $p<0.001$ ).

D vitamini ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.691$   $p<0.001$ ).

D vitamini ile TRAb arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.363$   $p<0.05$ ).

D vitamini ile anti TPO arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.310$   $p<0.05$ )

Diğer parametreler ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı( $p>0.05$ ).

Tablo 4.14. Tüm gruplardaki hastalarda D vitamini ile çalışılan parametrelerin korelasyon analizi

	r	p	n
Yaş(yıl)	0,149	0,187	80
Düz ca(mg/dl)	<b>0,302**</b>	<b>0,007</b>	80
Serum fosfor(mg/dl)	<b>0,545**</b>	<b>&lt;0,001</b>	80
ALP(U/L)	<b>-0,564**</b>	<b>&lt;0,001</b>	80
PTH(pg/ml)	<b>-0,517**</b>	<b>&lt;0,001</b>	80
Sedimentasyon(mm/h)	-0,092	0,419	80
Hscrp(mg/dl)	-0,062	0,584	80
Fibrinojen(mg/dl)	0,028	0,808	80
İdrar ca(mg/dl/gün)	<b>0,691**</b>	<b>&lt;0,001</b>	80
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	0,046	0,688	80
Belçevresi(cm)	0,055	0,626	80
Kalçaçevresi(cm)	0,046	0,684	80
TRAb(U/L)	<b>-0,363*</b>	<b>0,021</b>	40
Anti TPO(IU/ml)	<b>-0,310*</b>	<b>0,016</b>	60
Anti TG(IU/ml)	-0,149	0,257	60
sT4(ng/dl)	0,020	0,878	60
sT3(pg/ml)	0,008	0,952	60
TSH(uIU/ml)	0,001	0,992	60

\*anlamlı korelasyon \*\*çok anlamlı korelasyon

3 gruptaki 80 hasta arasında yapılan karşılaştırmada düzeltilmiş ca ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.302$   $p<0.01$ ).

Düzeltilmiş ca ile serum fosfor arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.229$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile ALP arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.220$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile PTH arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.253$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.223$   $p<0.05$ ).

Düzeltilmiş ca ile idrar CA atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.294$   $p<0.01$ ).

Düzeltilmiş ca ile fosfor arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.229$   $p<0.05$ ).

Serum fosforu ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.545$   $p<0.001$ ).

Serum fosforu ile düzeltilmiş ca arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.229$   $p<0.05$ ).

Serum fosforu ile ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.384$   $p<0.001$ ).

Serum fosforu ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.458$   $p<0.001$ ).

Serum fosforu ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.433$   $p<0.001$ ).

Serum fosforu ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.259$   $p<0.05$ ).

Serum fosforu ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.259$   $p<0.05$ ).

Serum fosforu ile kalça çevresi arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.228$   $p<0.05$ ).



ALP ile D vitamini arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.564$   $p<0.001$ ).

ALP ile düzeltilmiş ca arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.220$   $p<0.05$ ).

ALP ile fosfor arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.384$   $p<0.001$ ).

ALP ile PTH arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=-0.459$   $p<0.001$ ).

ALP ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.564$   $p<0.001$ ).

ALP ile TRAb arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.377$   $p<0.05$ ).

ALP ile anti TPO arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.264$   $p<0.05$ ).

PTH ile D vitamini arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.517$   $p<0.001$ ).

PTH ile düzeltilmiş ca arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.253$   $p<0.05$ ).

PTH ile fosfor arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.458$   $p<0.001$ ).

PTH ile ALP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=-0.517$   $p<0.001$ ).

PTH ile idrar ca atılımı arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.581$   $p<0.001$ ).

Sedimentasyon ile düzeltilmiş ca arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.223$   $p<0.05$ ).

Sedimentasyon ile hsCRP arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.731$   $p<0.001$ ).

Sedimentasyon ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.282$   $p<0.05$ ).

Sedimentasyon ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.270$   $p<0.05$ ).

Sedimentasyon ile anti TPO arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.303$   $p<0.05$ ).

Sedimentasyon ile sT4 arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.261$   $p<0.05$ ).

Sedimentasyon ile sT3 arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.284$   $p<0.05$ ).

HsCRP ile sedimentasyon arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.731$   $p<0.001$ ).

HsCRP ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.316$   $p<0.01$ ).

Fibrinojen ile sT4 arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.264$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile D vitamini arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.691$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile düzeltilmiş CA arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.294$   $p<0.01$ ).

İdrar ca atılımı ile fosfor arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.433$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=0.615$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.581$   $p<0.001$ ).

İdrar ca atılımı ile sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.270$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile TRAb arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.368$   $p<0.05$ ).

İdrar ca atılımı ile anti TPO arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.268$   $p<0.05$ ).

VKİ ile fosfor arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.259$   $p<0.05$ ).

VKİ ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.768$   $p<0.001$ ).

VKİ ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.678$   $p<0.001$ ).

VKİ ile TRAb arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.337$   $p<0.05$ ).

VKİ ile sT4 arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.313$   $p<0.05$ ).

VKİ ile sT3 arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.370$   $p<0.05$ ).

VKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.345$   $p<0.05$ ).

Bel çevresi ile fosfor arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.259$   $p<0.05$ ).

Bel çevresi ile VKİ arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.768$   $p<0.001$ ).

Bel çevresi ile kalça çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.678$   $p<0.001$ ).

Bel çevresi ile sT4 arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.298$   $p<0.05$ ).

Bel çevresi ile sT3 arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.328$   $p<0.05$ ).

Bel çevresi ile TSH arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.365$   $p<0.05$ ).

Kalça çevresi ile fosfor arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.228$   $p<0.05$ ).

Kalça çevresi ile VKİ arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.678$   $p<0.001$ ).

Kalça çevresi ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.768$   $p<0.001$ ).

Kalça çevresi ile TRAb arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.426$   $p<0.001$ ).

TRAb ile D vitamini arasında negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.363$   $p<0.05$ ).

TRAb ile ALP arasında pozitif korelasyon gözlemlendi( $r=0.377$   $p<0.05$ ).

TRAb ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon gözlemlendi( $r=-0.368$   $p<0.05$ ).

TRAb ile VKİ arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.337$   $p<0.05$ ).

TRAb ile Kalça çevresi arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.426$   $p<0.001$ ).

Anti TPO ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.310$   $p<0.05$ ).

Anti TPO ile ALP arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.264$   $p<0.05$ ).

Anti TPO ile sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.303$   $p<0.05$ ).

Anti TPO ile idrar ca atılımı arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.268$   $p<0.05$ ).

Anti TPO ile anti TG arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.380$   $p<0.01$ ).

sT4 ile sedimentasyon arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.261$   $p<0.05$ ).

sT4 ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.264$   $p<0.05$ ).

sT4 ile VKİ arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.313$   $p<0.05$ ).

sT4 ile bel çevresi arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.298$   $p<0.05$ ).

sT4 ile sT3 arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.820$   $p<0.001$ ).

sT4 ile TSH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.685$   $p<0.001$ ).

sT3 ile sedimentasyon arasında pozitif korelasyon saptandı( $r=0.284$   $p<0.05$ ).

sT3 ile VKİ arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.370$   $p<0.01$ ).

sT3 ile bel çevresi arasında negatif korelasyon saptandı( $r=-0.328$   $p<0.05$ ).

sT3 ile sT4 arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.820$   $p<0.001$ ).

sT3 ile TSH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.764$   $p<0.001$ ).

TSH ile VKİ arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.345$   $p<0.01$ ).

TSH ile bel çevresi arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı( $r=0.365$   $p<0.01$ ).

TSH ile sT4 arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.685$   $p<0.001$ ).

TSH ile sT3 arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı( $r=-0.764$   $p<0.001$ ).

## 5.TARTIŞMA

Graves hastalığı, hipertiroidizm olgularının % 60-80'ini oluşturur. Kadınlar arasında insidansı % 0.1 ve prevalansı % 2.7'dir(16). Hastaların önemli bir kısmında uzun süreli antitiroid tedaviye rağmen remisyon sağlanamamakta olup RAI tedavisi veya cerrahiye gereksinim duyulmaktadır(14).

Graves hastalığında klinik olarak belirgin oftalmopati % 30-50 kadar hastada görülebilmekle birlikte görüntüleme yöntemleri ile hastaların tamamına yakınında göz tutulumu saptanabilmektedir (14,16,18). Graves hastalarında infiltratif oftalmopati ciddi bir morbidite nedeni olup yüksek doz kortikosteroid tedavi veya cerrahi tedavi gerekebilmekte, hatta kalıcı görme kaybına neden olabilmektedir (14,16,38).

Graves hastalığı kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (16). Graves hastalığı her yaşta gelişebilmesine karşın 20-40 yaşları arasında en siktir (14). Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan 40 hastanın 15'i erkek 25'i kadın olup hastaların yaş ortalaması 33.45 saptandı.

D vitamini eksikliği prevalansı tüm dünyada artmakta ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Plazma D vitamini seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu, atmosferin özellikleri ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır (54,58). TURDEP II (Türkiye Diyabet Prevelans Çalışmaları) çalışmasında Türkiye 'de vitamin D eksikliği prevalansı %93 olarak bulunmuştur. 2004 Kasım ve 2005 Mart aylarında İstanbul'da 54 kadın hastada yapılan çalışmada; giyim tarzına göre ikiye gruba ayrılan kadınlarda kapalı kadınların D vitamini düzeyi ortalaması 4.8 ng/ml, açık giyinen kadınların ise 16.8 ng/ml bulunmuştur (124). Ankara'da bir merkezde yapılan çalışmanın verilerine göre; hastaların ortalama serum D vitamini değeri 30 ng/ml' nin altında bulunmuştur. % 72.5 oranında D vitamini eksikliği ve yetersizliği tespit edilmiştir (125). Isparta'da yapılan çalışmada

kadınların % 44.1'nin serum D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında, % 55.9'nun ise 20 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur (126). Siirt ve İstanbul'da yapılan bir çalışmada kadınların % 50.9'nun D vitamini düzeyi 20ng/ml'nin altındadır (127). İzmir'de yapılan çalışmada ise katılımcıların yaklaşık % 54.6'ında D vitamini yetersizliği ve eksikliği bulunmuştur (128). Öğüş ve arkadaşlarının Ankara' da yaptığı bir çalışmada 3242 kadın ve 926 erkek yer almış olup hastaların % 47'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini eksikliği oranı kadınlarda % 50, erkeklerde %38 saptanmış olup kadınlarda D vitamini düzeyi erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur(129).

Bizim çalışmamızda da aktif Graves hastalığı olan 40 hastanın 30'unda (%75); otoimmün tiroid hastalığı olan 20 hastanın 17'sinde (%85); sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 20 hastanın 10'unda (%50); totalde alınan 80 hastanın 57'sinde(%71,25) D vitamini düzeyi belirgin düzeyde düşük (<20 ng/ml) bulundu. Ayrıca aktif Graves hastalığı olan 40 hastanın 39'unda (%97.5); otoimmün tiroid hastalığı olan 20 hastanın 19'unda (%95); sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 20 hastanın 15'inde (%75); totalde alınan 80 hastanın 73'ünde(%91.25) D vitamini düzeyi 30 ng/ml altında bulundu. D vitamini düzeyleri ortalaması çalışmaya alınan 51 kadın hastada 14,30 ng/ml bulunurken 29 erkek hastada ise 17,84 ng/ml bulundu.

D vitamini düzeyini etkileyen birçok kişisel ve çevresel faktör vardır. Bunlardan en önemlilerinden birisi mevsimsel koşullardır. D vitamini düzeyi yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerdedir (96). D vitamini düzeyini etkileyen kişisel faktörlerden birisi de giyim tarzıdır. Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (100). Katılımcıların son bahar ve kış mevsiminde çalışmaya alınmış olması ve ülkemizde de kapalı giyim geleneğinin yaygın olması D vitamini düzeyinin bu denli düşük olmasında etkili olmuş olabilir. Çalışmamıza alınan hastalarda önceki çalışmalara paralel olarak kadınlarda D vitamini düzeyi erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların

çoğunluğunun kadın olması da totalde D vitamini düzeylerinin düşük çıkmasında katkıda bulunmuştur.

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (46,48,71,72).

D vitamininin otoimmün hastalıklar ve immün sistem üzerindeki etkileri gösterildikten sonra otoimmün tiroid hastalığı gelişimiyle de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Almanya'da yapılan bir çalışmada intron 6 da lokalize vit D 1 $\alpha$ -hidroksilaz geninin C/T polimorfizminin otoimmün tiroid hastalığı tiroiditi ile ilişkili olduğu görülmüştür (114).Yine Tayvanlı Çinlilerde yapılan çalışmada exon 2'deki C/C homozigot VDRFok I gen polimorfizmi olanlarda otoimmün tiroid hastalığı tiroiditi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (115). Hırvatistan' da yapılan bir çalışmada VDR geninin BsmI/ApaI/TaqI genotiplerindeki polimorfizmin de Graves hastalığı patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir(130). 2001 yılında Yamashita ve arkadaşları tarafından 208 aktif Graves hastası D vitamini eksikliği açısından 1 yıl takip edilmiştir. Çalışmada önceki benzer popülasyondaki çalışmalara göre D vitamini eksikliğinin Graves hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir(131). 2013 yılında Yasuda ve arkadaşları tarafından 36 aktif Graves hastası, 18 remisyonda Graves hastası ve 49 kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da aktif Graves hastalarında D vitamini düzeyi remisyondaki Graves hastalarından ve kontrol grubundan düşük bulunmuştur(132). Çin'de yapılan bir çalışmada da yeni tanı Graves hastalarının, yeni tanı Hashimoto tiroiditlerinin ve postpartum tiroiditi olan hastaların D vitamini düzeyleri kontrol grubuna oranla düşük bulunmuştur (133). Kawakami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavisiz 60 Graves hastasının 30 tanesine sadece metimazol tedavisi, 30 tanesine ise D vitamini ve metimazol tedavisi verilip 24 hafta takip edilmiştir. Sonuç olarak D vitamini



tedavisinin Graves hastalığı remisyonunda etkili olabileceği belirtilmiştir(134). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ise D vitamini eksikliği bulunan yeni tanı bir Graves hastasının sadece D vitamini eksikliğinin tedavi edilip antitiroid tedavi verilmeden Graves hastalığının klinik ve biyokimyasal olarak remisyonuna girdiği gösterilmiştir(135).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla paralel olarak aktif Graves hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı olanlarda D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve 30 ng/ml altında olanların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Ayrıca D vitamini düzeyi ortalaması da aktif Graves ve otoimmün tiroid hastalığı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Aktif Graves grubu ile otoimmün tiroid hastalığı gruplarında ise benzer düzeyde D vitamini eksikliği saptandı.

Purnamasari ve arkadaşları Graves hastalığı patogenezinde endojen antijenler(tsrh peptid) tarafından uyarılan dendritik hücrelerce oluşturulan adaptif immün yanıtın rol oynadığını belirtmişlerdir. D vitamininin adaptif immün sistem üzerindeki etkileri nedeniyle D vitamininin Graves hastalığı patogenezinde doğrudan rol oynayabileceğini belirtilmişlerdir(116). Graves hastalığı patogenezinde artmış TH2 aktivitesinin neden olduğu IL4 artışı rol oynar. Hashimoto tiroiditinde ise TH1 artışına bağlı IFN- $\gamma$  artışı mevcuttur. Ayrıca otoimmün tiroid hastalıkları oluşumunda TH17 ve IL17 etkisi de gösterilmiştir. D vitamini ise hem TH1, TH2, TH17 düzeyleri hem de IL4, IFN- $\gamma$ , IL17 düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Buradan yola çıkarak D vitamini eksikliğinin Graves hastalığı dışında diğer otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde de önemli rolü olduğu belirtilmiştir(136).

D vitamini eksikliğinin Graves hastalığı aktivasyonu ve otoimmün tiroid hastalığı için bir risk faktörü olabileceği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Bununla birlikte aktif Graves grubu ile otoimmün tiroid hastalığı grupları arasında D vitamini düzeylerinin farklılık göstermemesi D vitamini eksikliğinin genel olarak tiroide ilişkin otoimmün patolojilere yatkınlık oluşturduğu şeklinde yorumlanabilir.

Yasuda ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Graves hastalığı olan 36 hastada D vitamini ile TRAb düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(132). Zhang ve arkadaşları tarafından 140 hastada yapılan çalışmada ise TRAb pozitif Graves hastalarında D vitamini düzeyi TRAb negatif olanlara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. D vitamini düzeyi ile anti TPO ve anti TG düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (137). Türkiye'de Ünal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise yeni tanı otoimmün tiroid hastalığı olan 254 hastada, yeni tanı Graves olan 27 hastada ve kontrol grubu 124 kişide D vitamini düzeyleri ile anti TPO ve anti TG düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. D vitamini ile anti TPO ve anti TG arasında negatif korelasyon saptanmıştır(138). Çin'de yapılan bir çalışmada ise D vitamini ile TRAb ve anti TPO arasında bir ilişki saptanmamıştır(133).

Bizim çalışmamızda Graves aktivasyonu ile gelen hastalarda D vitamini ile TRAb arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Ayrıca aktif Graves ve otoimmün tiroid hastalığını kapsayan 60 hasta içinde de D vitamini ile anti TPO düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. D vitamini ile anti TG arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı. D vitamini ile TRAb ve anti TPO arasında negatif korelasyon saptanması D vitamini eksikliğunün tiroid otoimmünitesi üzerinde etkili olduğunu gösterebilir.

Chailurkit ve arkadaşları tarafından 2582 kişi arasında yapılan bir çalışmada genç yaş grubunda D vitamini düzeyi ile TSH arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir(139). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 140 hasta içinde D vitamini ile tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(137). Ma ve arkadaşlarının yaptığı 70 yeni tanı Graves hastası 70 yeni tanı Hashimoto tiroiditi ve 610 postpartum tiroidit hastasını içeren çalışmada da D vitamini ile tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada önceki bazı çalışmaların aksine D vitamininin direk olarak tiroid fonksiyon testleri ile ilişkisinin olmadığı, D vitamini eksikliğunün tiroidde otoimmün patolojilere yol açıp dolaylı olarak tiroid fonksiyon testleri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tiroid fonksiyon testleri de doğrudan D vitamini düzeyini etkilememektedir(133).

Bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalara paralel olarak D vitamini ile tiroid fonksiyon testleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Otoimmün tiroid hastalığı patogenezinde D vitamini eksikliğinin rolü gösterildikten sonra tiroid oftalmopatisinde de D vitamini eksikliğinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Lahooti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 37 Graves hastası ve 69 Hashimoto tiroiditi hastası D vitamini düzeyi ile tiroid oftalmopatisi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Graves oftalmopatisi olanlarda D vitamini düzeyi daha düşük bulunurken Hashimoto tiroiditi olanlarda oftalmopati ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır(118).

Bizim çalışmamıza alınan 40 aktif Graves hastasının 21 tanesinde oftalmopati saptanırken 19 tanesinde saptanmadı. Otoimmün tiroid hastalığı grubundaki hastaların hiç birisinde oftalmopati saptanmadı. Önceki çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da oftalmopatisi olan Gravesli hastalarda D vitamini düzeyi oftalmopatisi olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. D vitamini eksikliği olan kişilerin tiroid oftalmopatisi gelişimine daha yatkın oldukları düşünüldü.

Hindistan' da 235 yeni tanı Graves hastasında yapılan çalışmada Graves oftalmopatisi ile yüksek TRAb titresini ve sigara kullanımı ilişkili bulunmuştur(140). Çin'de 28 hastada yapılan bir çalışmada tiroid oftalmopatisi olan hastaların göz yaşında inflamatuvar sitokinler kontrol grubuna göre yüksek saptandı(141).

Bizim çalışmamızda da oftalmopati olan grupta sedimentasyon, hsCRP ve fibrinojen düzeyleri oftalmopati olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu. Oftalmopati ile tiroid otoantikör titreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Oftalmopati ile TRAb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamasında hasta sayısının yetersiz oluşu rol oynamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda oftalmopati olan hastalarda oftalmopati evrelemesinin yapılmamış olması nedeni de oftalmopati ile TRAb ilişkisi gösterilememiş olabilir.

Mellenthin ve arkadaşları tarafından yapılan 2723 hastanın katıldığı çalışmada D vitamini düzeyinin inflamatuvar parametrelerle ilişkili olduğu gözlenmiştir. D vitamini ile hsCRP, fibrinojen ve total lökosit sayımı arasında ilişki araştırılmış olup D vitamini ile hsCRP ve fibrinojen arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca D vitamininin normalin üzerinde olması halinde de hsCRP düzeyinin arttığı saptanmış olup D vitamininin yüksek düzeylerinin proinflamatuvar etkileri olabileceği de belirtilmiştir(123). Pittas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 314 hastaya 3 yıl kalsiyum ve D vitamini tedavisi verilmiş, tedavi öncesi ve sonrasındaki CRP ve IL6 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ancak D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası arasında CRP ve IL6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(142).

Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında olanlarda sedimentasyon ve hsCRP düzeyleri 20 ng/ml üstünde olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Ayrıca aktif Graves grubunda D vitamini ile sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptanırken D vitamini ile hsCRP arasında da ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı . Bununla birlikte diğer gruplarda ve totalde D vitamini ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızın sonucunda da D vitamini eksikliğinin inflamatuvar bir yatkınlık oluşturduğu düşünülebilir. Ancak bizim çalışmamızda Graves hastalığı aktivasyonu ve tiroid opatimopatisi gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişki gösterebilecek ek faktörler mevcuttur. Daha gerçekçi sonuçlar alınabilmesi için yalnızca D vitamini ile inflamasyon ilişkisinin gösterilmesinin hedeflendiği daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Shamik ve arkadaşlarının 302 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada D vitamini obez hastalarda obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur(143). Ayrıca D vitamini eksikliğinin obezite ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir(119). Obezitenin inflamasyonla ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir(144).

Bizim çalışmamızda da VKİ≤30 olanların D vitamini düzeyi ortalaması 30 üstünde olanlara göre yüksek bulundu. Ayrıca VKİ 30 üstünde olanların

sedimentasyon ve hsCRP düzeyleri de 30 ve altında olanlara göre yüksek bulundu. Ayrıca bel çevresi ile hsCRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Bununla birlikte obezite ile D vitamini ve obezite ile inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunda D vitamini düzeylerinin aktif Graves hastalarında düşük olması ama aynı zamanda aktif Graves hastalarının VKİ'nin de düşük olması neden olmuş olabilir. Tiroid hormon fonksiyonlarının VKİ ile yakın ilişkisinin olması, kontrol grubunun ise sayı olarak yetersiz olması nedeni hastalarımızda obezite ile D vitamini ilişkisinin tam olarak gösterilememiş olabilir. Yine VKİ'nin düşük olduğu aktif Graves grubunda inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olma eğiliminde olması ve kontrol grubununun sayısal yetersizliği obezite ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin gösterilememesine neden olmuş olabilir.

Tiroid hormon düzeyi VKİ ile yakından ilişkilidir(1). Karakurt ve arkadaşlarının 644 hasta üzerinde yaptığı çalışmada VKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon saptanırken sT3 ve sT4 ile ilişki saptanmamış olup obezitenin tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak artmış TSH düzeyleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir(145). Iacobellis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ötroid obez hastalarda tiroid fonksiyon testi ile VKİ karşılaştırılmıştır. VKİ 40 üzerinde olan hastalarda TSH düzeyi 40 altındakilere göre daha yüksek bulunmuştur(146).

Bizim çalışmamızda Graves aktivasyonu ile gelen hastaların VKİ otoimmün tiroid hastalığı grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Bel ve kalça çevreleri de aktif Graves grubunda otoimmün tiroid hastalığı grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. VKİ 30 ve altında olanların sayısal değerlendirmesinde de aktif Graves grubunda diğer gruplara oranla VKİ 30 ve altında olanlar anlamlı ölçüde düşük bulundu. Aktif Graves ve otoimmün tiroid hastalığı gruplarını oluşturan 60 hasta arasında sT4 ile VKİ arasında negatif korelasyon sT3 ile VKİ arasında ileri düzeyde negatif korelasyon TSH ile VKİ arasında da ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ötroid hastalardan oluşan otoimmün tiroid hastalığı grubunda ise VKİ ile TSH, sT3 ve sT4 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda önceki bir takım çalışmalardan farklı olarak

sadece tirotoksikozlu hastalarda TSH, sT3 ve sT4 ile VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi arasında yakın ilişki saptandı. Ötroid hastalarda VKİ ile tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisinin gösterilmesi için daha geniş hasta popülasyonu ile yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

D vitamini eksikliğinde biyokimyasal olarak; serum kalsiyum normal veya düşük, serum fosforu düşük, PTH yüksek, ALP yüksek, idrar kalsiyum atılımı düşük beklenir(147). D vitamini serum kalsiyum ve fosfor düzeyini yükselterek kemik mineralizasyonunda rol oynar. D vitamini parathormondan bağımsız olarak duodenum ve jejunumdan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Ayrıca D vitamini parathormon aracılığıyla kemiklerde osteoklastik aktiviteyi uyarıp kan kalsiyum düzeyini yükseltir. Yine parathormon aracılığıyla kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu artırır. D vitamini etkisiyle osteositlerde üretilen FGF23 ise renal fosfor ekskresyonunu artırır. D vitamini serum kalsiyum düzeyini arttırarak negatif feed back ile parathormon düzeyini baskılar. Ayrıca direk olarak paratiroid bez üzerindeki VDR reseptörleri ile de parathormon düzeylerini düşürür. D vitamini eksikliğine bağlı serum kalsiyum düzeyleri düşme eğiliminde olduğundan dolayı 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı da azalır. D vitamini eksikliğinin neden olduğu kemik mineralizasyon bozukluğu ise alkalen fosfataz düzeylerinde artışa neden olur (148). Serum 25(OH) D vitamini düzeyine ilave olarak serum parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin de çalışılmasının hastalarda D vitamini düzeyininin optimal değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (149). D vitamini düzeyinin daha doğru değerlendirilebilmesi için beraberinde parathormon çalışılmasının katkısını araştıran bir çalışmada 773 hasta değerlendirilmiştir. 25(OH) D vitamini ile parathormon düzeyleri arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlenirken 25(OH) D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada D vitamini düzeyinin optimal değerlendirilmesi için parathormon düzeyinin faydalı olduğu ancak bu hastalarda serum parathormon düzeyini etkileyebilecek D vitamini dışındaki nedenlerin de gözden geçirilmesi geçirilmesi gerektiği belirtilmiştir(150).

Bizim çalışmamızda da D vitamini 20 ng/ml ve altında olanlarda 20 ng/ml üzerinde olanlara göre serum fosforu ve 24 saat idrarda kalsiyum atılım düzeyleri anlamlı ölçüde düşük, ALP ve PTH düzeyleri ise anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı. Aktif Graves grubunda D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon, serum fosforu arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon, ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon, PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon, idrarda kalsiyum atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Otoimmün tiroid hastalığı grubunda da D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında pozitif korelasyon, serum fosforu arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon, ALP arasında negatif korelasyon, PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon, idrarda kalsiyum atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise D vitamini ile serum fosforu arasında pozitif korelasyon, idrar kalsiyum atılımı arasında da pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda D vitamini ile ALP, PTH ve düzeltilmiş kalsiyum arasında ilişki saptanmaması D vitamini eksikliğinin daha az olması ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum, serum fosforu, ALP, PTH ve idrar kalsiyum atılımı arasındaki ilişkinin D vitamini eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizme bağlı olduğu düşünülmüştür. D vitamini normal düzeylerde olan kişilerde D vitamini ile belirtilen parametreler arası olası ilişkinin gösterilmesi için yeni çalışmalar yapılması gerekli görülmektedir.

Aktif Graves hastalarının bir kısmında TSH baskılanırken beklenildiği gibi sT3 düzeyleri yüksek olmasına karşın sT4 düzeyleri normal olabilmektedir(T3 tirotoksikozu)(22). Kumar ve arkadaşlarının 100 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise primer hipotiroidi hastalarının takibinde TSH ve sT4 takibinin TSH ve sT3 takibine göre daha değerli olduğu belirtilmiştir(151).

Bizim çalışmamızda da aktif Graves hastalarında sT3 düzeyi ile TSH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı. Aktif Graves grubunda sT4 ile TSH arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda sT4 ile TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon

saptanırken sT3 ile TSH arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum hipertiroidi takibinde sT3 hipotiroidi takibinde ise sT4'ün daha değerli olduğunu gösterebilir.

Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliğinin Graves aktivasyonundaki olası rolü gösterilmek istenmişti. Çalışmamızda aktif Graves grubunda D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmakla beraber otoimmün tiroid hastalığı grubuyla benzer bulundu. D vitamini düzeyinin TRAb ve anti TPO ile de negatif korelasyon göstermesi D vitamini eksikliğinin tiroid otoimmunitesine yatkınlık oluşturduğu şeklinde yorumlandı. D vitamini eksikliğinin tiroid oftalmopatisi için de risk faktörü olabileceği düşünüldü. Ayrıca Graves hastalığı aktivasyonu ile gelen hastalarda D vitamini eksikliğinin inflamasyona yatkınlık oluşturduğu gözlemlendi.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Aktif Graves hastalığı olan 40 hastanın 30'unda (%75); otoimmün tiroid hastalığı olan 20 hastanın 17'sinde (%85); sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 20 hastanın 10'unda (%50); totalde alınan 80 hastanın 57'sinde(%71,25) D vitamini düzeyi belirgin düzeyde düşük (<20 ng/ml) bulundu. Ayrıca aktif Graves hastalığı olan 40 hastanın 39'unda (%97.5); otoimmün tiroid hastalığı olan 20 hastanın 19'unda (%95); sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 20 hastanın 15'inde (%75); totalde alınan 80 hastanın 73'ünde(%91.25) D vitamini düzeyi 30 ng/ml altında bulundu.

2- D vitamini düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha düşük bulundu.

3- D vitamini düzeyi aktif Graves hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Aktif Graves hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı gruplarında ise D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

4- D vitamini düzeyi TRAb ve anti TPO ile negatif korelasyon gösterdi. D vitamini düzeyi ile anti TG ve tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5- D vitamini düzeyi tiroid oftalmopatisi olanlarda olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Oftalmopati olanlarda hsCRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri oftalmopati olmayanlara göre yüksek bulundu. Oftalmopati ile tiroid otoantikörleri arasında ise bir ilişki saptanmadı.

6- Sedimentasyon ve hsCRP düzeyleri D vitamini düzeyi 20 ng/ml ve altında olanlarda 20 ng/ml üstünde olanlara göre daha yüksek bulundu. Ayrıca aktif Graves grubunda D vitamini ile sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptanırken D vitamini ile hsCRP arasında da ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı.

7- D vitamini düzeyi VKİ 30 ve altında olanlarda 30 üstünde olanlara göre yüksek bulundu. VKİ 30 üstünde olanlarda sedimentasyon ve hsCRP

düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Ayrıca bel çevresi ile hsCRP arasında pozitif korelasyon saptandı.

8- VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi aktif Graves grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Tirotoksikozlu hastalarda VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile TSH arasında pozitif korelasyon saptanırken sT4 ve sT3 ile ise negatif korelasyon saptandı. Ötroid olan otoimmün tiroid hastaları arasında ise tiroid fonksiyon testleri ile VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi arasında ilişki saptanmadı.

9- D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon, serum fosforu arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon, ALP arasında ileri düzeyde negatif korelasyon, PTH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon, idrar kalsiyum atılımı arasında ileri düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

10- Aktif Graves grubunda sT3 düzeyi ile TSH arasında ileri düzeyde negatif korelasyon saptandı. Aktif Graves grubunda sT4 ile TSH arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda sT4 ile TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken sT3 ile TSH arasında korelasyon saptanmadı.

Önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da D vitamini eksikliğinin toplumumuzda çok sık olduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin zamanında tanımlanıp tedavi edilmesinin toplum sağlığımız için hayati öneme sahip olduğu düşünülmüştür.

Aktif Graves hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı patogeneğinde D vitamini eksikliği de önemli rol oynamaktadır. Bu hastalarda rutin olarak D vitamini düzeyinin görülüp D vitamini eksikliği varsa tedavi edilmesi hastalık remisyonunda etkili olabilir. Ayrıca tiroid oftalmopatisinin oluşumunun veya progresyonunun engellenmesinde de D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesi etkili olabilir. Bununla birlikte hastaların D vitamini replasmanı sonrası uzun süreli takiplerinin de yapıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesi obezite ve kronik inflamatuvar hastalıklarla mücadelede de önemli rol oynayabilir.

D vitamini eksik olan aktif Graves ve otoimmün tiroid hastalıkları gruplarında ALP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ülkemizde D vitamini eksikliğinin çok sık olduğu göz önüne alınırsa D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi ve osteoporozun da ülkemizde çok ciddi bir sağlık sorunu olduğu varsayılabilir. D vitamini eksikliğinin tedavisi özellikle yaşlı popülasyonda kemik kırıklarına bağlı gelişen morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Adams DD, Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc Univ Otago Med School. 1956;34:11–2.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(1):55–68.
3. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27(1):73–89.
4. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1993;329(20):1468–75.
5. LiVolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. Thyroid. 1994;4(3):333–9.
6. Bahn RS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid.2011;20:593–646.
7. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 2010;362:726–738.
8. Bahn RS . Autoimmunity and Graves Disease. Clin Pharmacol Ther. 2012 Apr; 91(4): 577–579.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
- 10.Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54: 99-119
- 11.Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006; 296: 2832–2838.

12. Chen W, Lin H, Wang M. Immune intervention effects on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2002; 22: 343–345, 354.
13. Shaye Kivity, Nancy Agmon-Levin, Michael Zisappl, Yinon Shapira et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology.* 2011; 8, 243–248
14. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th edition. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374-422.
15. Weetman AP. Grave's disease 1835-2002. *Horm Res.* 2003;59:114-118.
16. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1236-1248.
17. Lo, Loh, Rubin, Cha, & Greenspan. 1998;215-294.
18. Gullu S. Tirotoksikozlar. İç Hastalıkları 2th edition. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). Günes Kitabevi, Ankara. 2003;2193-2210.
19. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003;24:802-835.
20. Davies TF. The pathogenesis of Graves' Disease. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott - Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;457-473.
21. Collins J, Gough S. Autoimmunity in thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:417-424.
22. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168:575-585.
23. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:1-9.
24. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:605-618.

25. Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;474-487.
26. Fatourehchi V. Localized myxedema and thyroid acropachy. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;488-499.
27. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. Ann Pharmacother. 2003;37:1100-1109.
28. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003;362:459-468.
29. Carrasco N. Thyroid iodine transport. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;37-52.
30. Roti E, Vagenakis AP. Effect of excess iodide: Clinical aspects. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;288-305.
31. Ladenson PW. Diagnosis of thyrotoxicosis. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;659-664.
32. Alagöl MF. Tirotoksikoz. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2nd edition. Erdoğan G (ed). MN Medikal & Nobel, Ankara. 2005;229-241.
33. Miehle K, Paschke R. Therapy of hyperthyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111:305-318.
34. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;665-694.

35. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:905-917.
36. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:663-686.
37. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surg Clin North Am.* 2004;84:833-847.
38. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21:168-199.
39. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:267-288.
40. Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. *South Med J.* 2002;95:493-505.
41. Jameson JL, Weetman AP. D vitamini-hormonu. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Çeviri editörü: Sağlıkler Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon).* İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2004; S.2060-2075
42. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12: 19- 23.
43. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
44. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922; 77- 81.
45. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D2. *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.
46. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.
47. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172:769- 70.

48. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
49. İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi 2004; ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
50. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005; p.847- 875.
51. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006; p.297- 316.
52. Kayaalp O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık 2002.
53. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92: 17- 25.
54. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol*. 2005; 81: 1287– 9.
55. Stumpf WE, Sar M, Reid FA. Target cells for 1,25-dihydro Vitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 20: 1188- 90.
56. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet* 1982; 1: 74– 6.
57. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104- 5.



58. Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998; 30: 431- 7.
59. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165– 8.
60. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157- 61. 51
61. Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2008 Mar 10.
62. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006; 84: 485- 91.
63. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 26- 32.
64. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94- 111.
65. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): S1673- 7.
66. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
67. Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005; 135: 301- 3.

68. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 1: 751– 4.
69. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 suppl): S1752- 8.
70. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2008 Mar 8.
71. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739- 48.
72. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024- 7.
73. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85.
74. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89- 90: 449- 52.
75. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174- 9.
76. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca<sup>2+</sup>)<sub>i</sub> and insulin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999; 274: 34343- 9.
77. Gregory S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 52: 1367- 74.

78. Mathiue C, Waer M, Laurey J, Rutgeers O, Bouillion R. Prevention of autoimmun diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37: 552- 8.
79. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500- 3.
80. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1( insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51- 4.
81. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823- 5.
82. Chiu KC, Chiu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 820- 5.
83. Anastassios G. Pittas, Bess Dawson-Hughes, Tricia Li. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650- 6.
84. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah J. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshia Asians. *Diabetes.* 2002; 51: 2294- 300.
85. Oh J-Y, Berrett- Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism.* 2002; 51: 356-9.
86. Holick MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jun 11.
87. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect.* 2005; 50: 432- 7.

88. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376- 83.
89. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol*. 2006; 82: 1495- 504.
90. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatry*. 2004; 50: 364- 8.
91. Muhe L, Lulseged S, Mason KE & Simoes EAF: Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997; 349: 1801- 4.
92. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003; 118: 641- 53.
93. McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr Res*. 2006; 81: 91- 100. 53
94. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27: 1245– 50.
95. Weishaar RE, Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest*. 1987; 79: 1706– 12.
96. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92: 39- 48.
97. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol*. 2005; 105: 90- 5.

98. Hullett DA, Can torna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25- dihydroxyvitamin D3. *Transplantation*. 1998; 66: 824- 8.
99. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a crosssectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 1026- 33.
100. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancer, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 362- 71.
101. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25- dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:1308- 10.
102. Proveddini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983; 221:1181- 3.
103. Manolagas, SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med*. 1986; 108: 595- 600.
104. Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25- dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Arch Biochem Biophys*. 2002; 402: 249- 54.
105. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutri*. 2004; 80: 1717- 20.
106. Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cell. *J Cell Biochem*. 2003; 89: 922- 32.
107. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin- 4 is One mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 377: 135- 8.

108. Abe E, Miyaura C, Sakagami H. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1, 25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Proc Natl Acad Sci USA. 1981; 78: 4990- 4.
109. Tanaka H, Abe E, Miyaura C. 1-alpha, 25- dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL- 60). Biochem J. 1982; 204: 713- 9.
110. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92: 60- 4.
111. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004; 50: 72- 7.
112. Fournier C, Gepner P, Sadouk M. In vivo beneficial effects of cyclosporine A and 1,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. Clin Immunol Immunopathol. 1990; 54: 53- 63.
113. Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C. 1,25- Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reduced MHC antigen expression on pancreatic beta-cell in vitro. Transplant Proc. 1997; 26: 2156- 7.
114. Pani MA, Regulla K, Segni M. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase (CYP 1 alpha) polymorphism in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2002; 146: 777- 81.
115. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. J Clin Lab Anal. 2006; 20: 109- 12.
116. Dyah Purnamasari, Pradana Soewondo, Samsuridjal Djauzi. The Adaptive Immune Response in Graves' Disease: Does Vitamin D have a role?. Acta Med Indones. 2015 Jan;47(1):61-9.

117. Hooshang Lahooti , Bryan Wise , H. Tjiang , Bernard Champion , Jack Wall. Vitamin D Deficiency may be a Risk Factor for Ophthalmopathy in Patients with Graves' Hyperthyroidism But Not Hashimoto's Thyroiditis. *Ophthalmology Research: An International Journal*. 2014 ; 2(1), 10-17.
118. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The Nonskeletal effects of Vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2012;33:456-492.
119. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29:726-776.
120. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296: E820-E828.
121. Narvaez CJ, Matthews D, Broun E, et al. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology*. 2009;150:651-661.
122. Ban Y, Taniyama M, Katagiri T. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism in Japanese patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2000 Jun;10(6):475-80.
123. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism*. 2014 Aug;63(8):1056-62.
124. Şahin, Z., Kumbasar, F., Yiğit, S., Yaman, V., Turhan, B., Kartal, İ. Kış Mevsiminde D Vitamini Düzeyi Üzerine Giyim Tarzının Etkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2011; 17, 6-9.
125. Uçar, F., Taşlıpınar, M., Soydaş, A., Özcan, N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012; 2(1), 12-15.

126. Yener, M. Kas İskelet Sistem Ağrısı İle Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2007; 14(4), 7-11.
127. Akpınar, P., İçağasioğlu, A. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi. 2012; 18, 13-18.
128. İnci, İ., Bozkaya, G., Çe, P., Gedizlioğlu, M. Erken Evre Parkinson Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi. 2012; 15(1), 7-11.
129. Elmas Öğüş, Hatice Sürer, Aytün Ş. Kılınç, et al. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. Ankara Med J. 2015; 15(1):1-5.
130. Mario Štefanic, Ivan Karner, Ljubica Glavaš-Obrovac, et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism with Susceptibility to Graves' Disease in Eastern Croatian Population: Case-control Study. Croat Med J. 2005;46(4):639-646.
131. Yamashita H, Noguchi S, Takatsu K, Koike E, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' disease. Endocr J. 2001 Feb;48(1):63-9.
132. Tetsuyuki Yasuda, Yasuyuki Okamoto, Noboru Hamada, Kazuyuki Miyashita, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. Endocrine. 2013 Feb; 43(1): 230–232.
133. Ma J, Wu D, Li C, Fan C et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. Medicine (Baltimore). 2015 Sep;94(39)
134. Kawakami-Tani T, Fukawa E, Tanaka H, Abe Y, Makino I. Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on serum levels of thyroid hormones in hyperthyroid patients with untreated Graves' disease. Metabolism. 1997 Oct;46(10):1184-8.



135. Omar N Alhuzaim, Naji Aljohani. Effect of Vitamin D3 on Untreated Graves' Disease with Vitamin D Deficiency. *Clin Med Insights Case Rep.* 2014; 7: 83–85.
136. Jiying Wang, Shishi Lv, Guo Chen, Chenlin Gao et al. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients.* 2015 Apr; 7(4): 2485–2498.
137. Hong Zhang, Lingyun Liang, Zhongjian Xie. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocrine Practice.* March 2015; Vol. 21, No. 3, pp. 258-263.
138. Asli Dogruk Unal, Ozlem Tarcin, Hulya Parildar, Ozlem Cigerli, et al. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol.* 2014; 39(4): 493–497.
139. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin. *Thyroid.* 2013 Jan; 23(1): 25-30.
140. Sagili Vijaya Bhaskar Reddy, Anu Jain, Subhash B. Yadav, Kumudini Sharma. Prevalence of Graves' ophthalmopathy in patients with Graves' disease presenting to a referral centre in north India. *Indian J Med Res.* 2014 Jan; 139(1): 99–104.
141. Huang D, Xu N, Song Y, Wang P, Yang H. Inflammatory cytokine profiles in the tears of thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Apr; 250(4): 619-25.
142. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007 Apr; 30(4): 980-6.
143. Shamik J. Parikh, Marni Edelman, Gabriel I. Uwaifo, Renee J. Freedman, et al. The Relationship between Obesity and Serum 1,25-

- Dihydroxy Vitamin D Concentrations in Healthy Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;89(3):1196–1199.
144. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
145. Feridun Karakurt, Ayşe Çarlıoğlu, Mustafa Köroğlu et al. Tiroid Fonksiyonları Obezite için Bir Risk Faktörü Müdür?. *Yeni Tıp Dergisi*. 2009;26: 27-30
146. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Apr;62(4):487-91.
147. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2008;6:23-31.
148. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan; 96(1): 53–58.
149. Meg Mangin, Rebecca Sinha, Kelly Fincher. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*. 2014; 63(10): 803–819.
150. Bates CJ, Carter GD, Mishra GD, O'Shea D, Jones J, Prentice A. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65 years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporos Int*. 2003 Apr;14(2):152-9.
151. Kumar MS, Safa AM, Deodhar SD, Schumacher OP. The relationship of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4), and triiodothyronine (T3) in primary thyroid failure. *Am J Clin Pathol*. 1977 Dec;68(6):747-51.

